

**AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
(DIREKTOR: PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT)  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**UNTERSUCHUNG DES ÄRZTLICHEN  
VERORDNUNGSVERHALTENS BEI DER MEDIKAMENTÖSEN  
SCHIZOPHRENIETHERAPIE IN DEN AGATE-KLINIKEN ÜBER DEN  
ZEITRAUM VON 1995 BIS 2006 UND VERGLEICH MIT DER  
BEHANDLUNGSLEITLINIE DER DGPPN**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christina Zirngibl

2012



**AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
(DIREKTOR: PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT)  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**UNTERSUCHUNG DES ÄRZTLICHEN  
VERORDNUNGSVERHALTENS BEI DER MEDIKAMENTÖSEN  
SCHIZOPHRENIETHERAPIE IN DEN AGATE-KLINIKEN ÜBER DEN  
ZEITRAUM VON 1995 BIS 2006 UND VERGLEICH MIT DER  
BEHANDLUNGSLEITLINIE DER DGPPN**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christina Zirngibl

2012

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Andreas G. Schreyer
Tag der mündlichen Prüfung:	09.07.2012

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	11
<b>1.1 Beschreibung der Schizophrenie</b>	11
1.1.1 Einordnung der Schizophrenie in die ICD-10	11
1.1.2 Epidemiologie	11
1.1.3 Symptome, Verlauf, Diagnostik	12
1.1.4 Unterformen	12
1.1.5 Abgrenzung der Schizophrenie zu ähnlichen Krankheitsbildern	13
<b>1.2 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der Schizophrenie</b>	14
1.2.1 Neuroleptika	14
1.2.1.1 Strukturchemische Gruppen	14
1.2.1.1.1 Klassische NL	14
1.2.1.1.2 Neuere NL	16
1.2.1.2 Wirkung und Indikation	17
1.2.1.3 Wirkungsmechanismen und Angriffspunkte	17
1.2.2 Antidepressiva	19
1.2.2.1 Strukturchemische Gruppen	19
1.2.2.2 Wirkungsmechanismen	20
1.2.2.3 Wirkung und Indikation	20
1.2.2.4 UAWs	21
<b>1.3 Thema der Arbeit und Fragestellung</b>	23

<b>2. Material und Methode</b> .....	24
2.1 Definition der AGATE.....	24
2.2 Inhalt der AGATE-Datenbanken.....	26
2.3 Weitere Aufgaben der AGATE.....	28
 <b>3. Ergebnisse</b> .....	 29
<b>3.1 Anzahl der AGATE-Kliniken</b> .....	29
<b>3.2 Anzahl der Gesamtpatienten</b> .....	30
<b>3.3 Häufigkeiten der Schizophrenie-Untergruppen</b> .....	31
<b>3.4 ‘Paranoide Schizophrenie’</b> .....	35
3.4.1 <b>Patientenkollektiv</b> .....	35
3.4.1.1 Anzahl der Patienten mit ‘Paranoider Schizophrenie’ .....	35
3.4.1.2 Anteil der Patienten mit ‘Paranoider Schizophrenie’ an den Gesamtpatienten.....	36
3.4.1.3 Geschlechterverteilung.....	37
3.4.1.4 Altersverteilung.....	38
3.4.2 <b>Medikamentöse Behandlung</b> .....	39
3.4.2.1 Anzahl der verordneten Medikamente.....	39
3.4.2.2 Art der verordneten Medikamente.....	42
3.4.2.2.1 Medikamentengruppen.....	42
3.4.2.2.2 Die 20 häufigsten Medikamente.....	45
3.4.2.2.3 Die fünf häufigsten Medikamente im zeitlichen Verlauf.....	50
3.4.2.2.4 Die zehn häufigsten Vertreter einzelner Medikamentengruppen.....	56
3.4.2.2.4.1 Die zehn häufigsten Psychopharmaka.....	56
3.4.2.2.4.2 Die zehn häufigsten NL.....	59
3.4.2.2.4.3 Die zehn häufigsten AD.....	63
3.4.2.2.4.4 Die zehn häufigsten Internistika.....	67

3.4.2.2.5 Partnerstoffe.....	71
<b>3.5 'Hebephrene Schizophrenie' .....</b>	<b>77</b>
3.5.1 <b>Patientenkollektiv</b> .....	77
3.5.1.1 Anzahl der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' .....	77
3.5.1.2 Anzahl der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' an den Gesamtpatienten.....	78
3.5.1.3 Geschlechterverteilung.....	79
3.5.1.4 Altersverteilung.....	80
3.5.2 <b>Medikamentöse Behandlung</b> .....	82
3.5.2.1 Anzahl der verordneten Medikamente.....	82
3.5.2.2 Art der verordneten Medikamente.....	85
3.5.2.2.1 Medikamentengruppen.....	85
3.5.2.2.2 Die 20 häufigsten Medikamente.....	88
3.5.2.2.3 Die fünf häufigsten Medikamente im zeitlichen Verlauf.....	93
3.5.2.2.4 Die zehn häufigsten Vertreter einzelner Medikamentengruppen.....	99
3.5.2.2.4.1 Die zehn häufigsten Psychopharmaka.....	99
3.5.2.2.4.2 Die zehn häufigsten NL.....	102
3.5.2.2.4.3 Die zehn häufigsten AD.....	102
3.5.2.2.4.4 Die zehn häufigsten Internistika.....	110
3.5.2.2.5 Partnerstoffe.....	114
<b>3.6 'Katatone Schizophrenie' .....</b>	<b>118</b>
3.6.1 <b>Patientenkollektiv</b> .....	118
3.6.1.1 Anzahl der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' .....	118
3.6.1.2 Anteil der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' an den Gesamtpatienten.....	119
3.6.1.3 Geschlechterverteilung.....	120

3.6.1.4 Altersverteilung.....	121
<b>3.6.2 Medikamentöse Behandlung.....</b>	<b>122</b>
3.6.2.1 Anzahl der verordneten Medikamente.....	122
3.6.2.2 Art der verordneten Medikamente.....	125
3.6.2.2.1 Medikamentengruppen.....	125
3.6.2.2.2 Die 20 häufigsten Medikamente.....	129
3.6.2.2.3 Die fünf häufigsten Medikamente im zeitlichen Verlauf.....	135
3.6.2.2.4 Die zehn häufigsten Vertreter einzelner Medikamentengruppen.....	141
3.6.2.2.4.1 Die zehn häufigsten Psychopharmaka.....	141
3.6.2.2.4.2 Die zehn häufigsten NL.....	144
3.6.2.2.4.3 Die zehn häufigsten AD.....	148
3.6.2.2.4.4 Die zehn häufigsten Internistika.....	150
3.6.2.2.5 Partnerstoffe.....	154
 <b>3.7 ‘Schizophrenes Residuum’ .....</b>	<b>158</b>
<b>3.7.1 Patientenkollektiv.....</b>	<b>158</b>
3.7.1.1 Anzahl der Patienten mit ‘Schizophrenem Residuum’ .....	158
3.7.1.2 Anteil der Patienten mit ‘Schizophrenem Residuum’ an den Gesamtpatienten.....	159
3.7.1.3 Geschlechterverteilung.....	160
3.7.1.4 Altersverteilung.....	161
<b>3.7.2 Medikamentöse Behandlung.....</b>	<b>162</b>
3.7.2.1 Anzahl der verordneten Medikamente.....	162
3.7.2.2 Art der verordneten Medikamente.....	165
3.7.2.2.1 Medikamentengruppen.....	165
3.7.2.2.2 Die 20 häufigsten Medikamente.....	168
3.7.2.2.3 Die fünf häufigsten Medikamente im zeitlichen Verlauf.....	174



3.7.2.2.4 Die zehn häufigsten Vertreter einzelner Medikamentengruppen.....	180
3.7.2.2.4.1 Die zehn häufigsten Psychopharmaka.....	180
3.7.2.2.4.2 Die zehn häufigsten NL.....	183
3.7.2.2.4.3 Die zehn häufigsten AD.....	187
3.7.2.2.4.4 Die zehn häufigsten Internistika.....	191
3.7.2.2.5 Partnerstoffe.....	195
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>199</b>
<b>4.1 Anstieg der Medikamentenzahl.....</b>	<b>199</b>
4.1.1 Antiparkinsonmittel.....	200
4.1.2 Antidiabetika.....	205
4.1.2.1 Ansteigende Verschreibungszahlen von Antidiabetika.....	205
4.1.2.2 Internistische Aspekte der Antidiabetika.....	208
4.1.3 Antidepressiva.....	210
4.1.4 Antiepileptika.....	214
4.1.5 Benzodiazepine.....	218
4.1.6 $\beta$ -Blocker.....	221
<b>4.2 Medikamentenkombinationen.....</b>	<b>224</b>
<b>4.3 NL-Verordnungen im zeitlichen Verlauf.....</b>	<b>226</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>230</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>235</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>252</b>
<b>7.1 Abkürzungen.....</b>	<b>252</b>

<b>7.2 Lebenslauf.....</b>	<b>254</b>
<b>7.3 Danksagung.....</b>	<b>255</b>
<b>7.4 Erklärung.....</b>	<b>256</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Beschreibung der Schizophrenie**

#### **1.1.1 Einordnung der Schizophrenie in die ICD-10**

Die Schizophrenie ist eine psychiatrische Erkrankung aus dem Formenkreis der schizophrenen, schizotypen und wahnhaften Störungen. Diese sind in der von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebenen internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten, ICD-10, unter F20-F29 zu finden. Das häufigste und wichtigste Krankheitsbild dieser Gruppe stellt die Schizophrenie dar, die mit F20 kodiert ist (Gaebel und Falkai 2006).

#### **1.1.2 Epidemiologie**

Die Schizophrenie ruft in Deutschland die höchsten Behandlungskosten aller psychiatrischen Erkrankungen hervor. Für den enormen Stellenwert dieses Störungsbildes spricht außerdem, dass es weltweit mit einer Prävalenz (Häufigkeit des Auftretens der Schizophrenie weltweit an einem bestimmten Stichtag) von 0,5-1,6% auftritt. Die Inzidenz (Anzahl neuer Erkrankungsfälle der Schizophrenie in einem definierten Zeitraum) beläuft sich auf 0,01% pro Jahr, wobei die Krankheit bevorzugt zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auftritt. Selten kommt es zu Spätschizophrenien, worunter man einen Erkrankungsbeginn nach dem 40. Lebensjahr versteht. Es wird eine multifaktorielle Genese bezüglich Ausbruch und Verlauf der Erkrankung angenommen. Während das Lebenszeitrisko von 1% für beide Geschlechter gleich hoch ist, erkranken Männer durchschnittlich drei bis vier Jahre früher als Frauen. Selten finden sich Männer unter geriatrischen Schizophrenie-Ersterkrankten. Darüber hinaus weisen Männer in dieser Altersgruppe mildere Krankheitsverläufe auf. Da jedoch die Mehrzahl der Schizophreniepatienten vor dem 30. Lebensjahr erkrankt, wirkt sich diese Krankheit massiv auf die Lebenserwartung der Betroffenen aus (Häfner und an der Heiden 1997, Jablensky 1995). Die Verkürzung der Lebenszeit um 15 Jahre lässt sich zum einen durch die höhere Komorbidität, zum anderen durch die höhere Suizidrate im Vergleich zur

Normalbevölkerung erklären. Größter Risikofaktor für einen Suizidversuch sind Halluzinationen, v.a. akustischer Art (Brown et al. 2000).

### **1.1.3 Symptome, Verlauf und Diagnostik**

Halluzinationen bilden zusammen mit Wahn, Denkstörungen und Negativsymptomen die Kernsymptomatik der Schizophrenie. Als weiteres psychopathologisches Phänomen können Ich-Störungen auftreten. Die Bewusstseinsklarheit wird jedoch nicht beeinträchtigt. Im Laufe der Krankheit kann es zu kognitiven Defiziten kommen. Den Verlauf der Schizophrenie kann man nach der Akuität des Beginns (akut, schleichend, primär chronisch), dem Ablauf akuter Episoden (phasisch-remittierend, episodenhaft mit Residuum) und dem langfristigen Verlaufsausgang (Remission, chronische Positivsymptomatik, persistierende Negativsymptomatik, psychosoziale Behinderung) einteilen. Die Krankheit darf nur diagnostiziert werden, wenn andere Einwirkungen jeglicher Art auf Denken, Wahrnehmung und Affekt sicher ausgeschlossen werden können.

### **1.1.4 Unterformen**

Je nach Ausprägung der einzelnen Symptome differenziert man zwischen verschiedenen Unterformen der Krankheit. Hierbei sind die paranoide (F20.0), hebephrene (F20.1) und katatone (F20.2) Form sowie das 'Schizophrene Residuum' (F20.5) besonders hervorzuheben. Die 'Paranoide Schizophrenie' ist durch beständige, häufig paranoide Wahnvorstellungen (d.h. der betroffene Mensch fühlt z.B. durch Agenten oder Außerirdische verfolgt bzw. beobachtet), akustische Halluzinationen und Wahnwahrnehmungen charakterisiert. Im Gegensatz dazu geht die 'Hebephrenie' vornehmlich mit Negativsymptomen wie Affektverflachung und Antriebsverlust einher. Bei der 'Katatonen Schizophrenie' stehen psychomotorische Störungen im Vordergrund. Darunter versteht man Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus oder Stupor.

Das 'Schizophrene Residuum' ist ein chronisches Stadium in der Entwicklung einer schizophrenen Krankheit, bei welchem eine eindeutige Tendenz zur Verschlechterung der Symptome vorliegt. Charakterisiert ist dieses Krankheitsbild durch langandauernde, jedoch nicht unbedingt irreversible Negativsymptome (ICD-10 1995).

### **1.1.5 Abgrenzung der Schizophrenie zu ähnlichen Krankheitsbildern**

Von der Schizophrenie abzugrenzen sind die übrigen Krankheitsbilder aus dem Formenkreis der schizotypen und wahnhaften Störungen. Dies ist zunächst die 'Schizotype Störung' (F21). Erkrankte wirken zwar schizophren durch ihr exzentrisches Verhalten, die Anomalie des Denkens und der Stimmung, jedoch treten nie eindeutige und charakteristische schizophrene Symptome (d.h. Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen und Negativsymptome) auf. Zudem lässt sich kein klarer Erkrankungsbeginn feststellen.

Desweiteren muss die 'Anhaltende wahnhafte Störung' (F22) abgegrenzt werden. Dazu werden eine Reihe von Störungen gerechnet, deren einziges oder auffälligstes Merkmal der langandauernde Wahn ist. Hierbei müssen organische und affektive Störungen ebenso wie eine Schizophrenie als Ursache für das Krankheitsbild ausgeschlossen werden. Die Wahnvorstellungen dauern lange, in manchen Fällen sogar lebenslänglich an.

Ist dieser zeitliche Rahmen nicht gegeben, sollte die Störung vorübergehend zu den 'Akuten vorübergehenden psychotischen Störungen' (F23) gezählt werden. Diese unterscheiden sich von der Schizophrenie durch den akuten Beginn der psychotischen Symptome, worunter man einen Zeitraum von höchstens zwei Wochen versteht. Als Ursache können organische Störungen ausgeschlossen werden. Möglich ist ein Zusammenhang zwischen der Störung und einer akuten Belastung, wobei das belastende Ereignis ein oder zwei Wochen vor Beginn der Störung war. Eine vollständige Besserung der Krankheit tritt spätestens nach einigen Monaten ein.

Die Besonderheit der 'Induzierten wahnhaften Störung' (F24) besteht darin, dass zwei Personen mit enger emotionaler Bindung die wahnhafte Störung teilen, wobei nur einer von beiden an einer echten psychotischen Störung leidet und diese auf den anderen überträgt.

Die 'Schizoaffectiven Störungen' (F25) werden ebenfalls zu obigen Krankheitsbildern gezählt, obwohl dies stark umstritten ist. Unter 'Schizoaffectiven Störungen' versteht man episodische Störungen, die sowohl affektive als auch schizophrene Symptome umfassen. Allerdings sind weder die Kriterien für Schizophrenie noch für eine affektive Störung erfüllt.

Das als 'Sonstige nichtorganische Störungen' (F28) bezeichnete Krankheitsbild stellt eine Ausschlussdiagnose dar.

Unter F29 werden 'Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychosen' kodiert (ICD-10 1995).

## **1.2 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der Schizophrenie**

(Baumgarten und Göthert 1997, Benkert und Hippus 1996, Bloom und Kupfer 1995, Hyttel 1994, Jefferson und Greist 1994, Kissling 1993, Möller 1996, Riederer et al. 1992)

### **1.2.1 Neuroleptika**

#### **1.2.1.1 Strukturchemische Gruppen**

##### **1.2.1.1.1 Klassische NL**

Der Begriff klassische Neuroleptika (NL) bezeichnet ältere NL im Gegensatz zu den unten aufgeführten neueren NL. Als erstes klassisches NL kam 1954 Chlorpromazin auf den Markt.

Die klassischen NL werden in folgende strukturchemische Gruppen unterteilt:

- **Trizyklische NL**

Zu den trizyklischen NL zählen die Gruppe der Phenothiazine und die Gruppe der Thioxanthene. Vertreter der Phenothiazine sind z.B. Chlorpromazin und Promethazin.

Zu den Thioxanthenen gehören Flupentixol, Zuclopentixol und Chlorprothixen.

- **Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine**

Aus der Gruppe der Butyrophenone ist Haloperidol am bekanntesten. Fluspirilen ist ein Diphenylbutylpiperidin.

- **Benzamide**

Benzamide nehmen eine Zwischenstellung zwischen klassischen und neueren NL ein, wobei man sie eher zu den klassischen NL zählt, weshalb sie an dieser Stelle genannt werden. Vertreter der Benzamide sind Sulpirid, Amisulprid und Tiaprid.

Für klassische NL gilt der Zusammenhang, dass hochpotente NL, die mit einer hohen antipsychotischen Wirkung einhergehen und niedrigpotente NL, die stark sedierend wirken, sich gegenläufig verhalten. D.h., dass hochpotente Substanzen wie Fluspirilen oder Haloperidol stark antipsychotisch wirksam sind und nur in sehr geringem Umfang sedierend wirken. Im Gegensatz dazu rufen niedrigpotente NL wie Chlorprothixen starke Sedierung bei kaum vorhandener antipsychotischer Wirksamkeit hervor.

Der Psychiater Hans-Joachim Haase formulierte die Theorie der „Neuroleptischen Schwelle“. Diese besagt, dass die antipsychotische Wirkung von NL erst mit Erscheinen von Parkinsonoid eintritt.

Besonders bei hochpotenten NL sind extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen typisch, die sich in vier verschiedenen Zuständen manifestieren. Diese sind Frühdyskinesie, NL-

induziertes Parkinsonoid, Akathisie und die in vielen Fällen irreversible Spätdyskinesie. Außerdem treten bevorzugt bei schwach potenten NL vegetative Nebenwirkungen wie z.B. Obstipation, Tachykardie und Mundtrockenheit auf. Zudem kommt es in sehr seltenen Fällen sogar zu lebensgefährlichen oder tödlichen Komplikationen wie dem malignen neuroleptischen Syndrom oder plötzlichem Herztod.

#### **1.2.1.1.2 Neuere NL**

Als Meilenstein in der Therapie mit NL gilt die Entwicklung von Clozapin. Dieses weist gute antipsychotische Wirksamkeit bei geringer Wahrscheinlichkeit von extrapyramidalmotorischen Störungen (EPMS) auf. Mit diesem neuen Medikament konnte also die Theorie der „Neuroleptischen Schwelle“, die bis zur Entwicklung von Clozapin Gültigkeit hatte, widerlegt werden. Aufgrund seiner Neu- und Andersartigkeit und wegen seiner historischen Entwicklung bezeichnete man Clozapin als atypisches NL. Es folgte die Markteinführung weiterer neuer NL. An dieser Stelle ist anzumerken, dass nur Clozapin als atypisches NL bezeichnet werden sollte.

Clozapin zählt zu den **trizyklischen neueren NL**, die auch als „Benzodiazepin-NL“ bezeichnet werden. Weitere Vertreter sind Olanzapin und Quetiapin. Sie vereinen gute antipsychotische Wirksamkeit und starke Sedierung.

Von diesen lassen sich strukturellchemisch die **Benzisoxazol-/Benzisothiazol-Derivate** unterscheiden. Dazu gehören Risperidon, Ziprasidon und Paliperidon.

**Aripiprazol** und **Sertindol** sind weitere Vertreter der neueren NL, die sich jedoch strukturellchemisch in keine der beiden Gruppen einordnen lassen.

Obwohl bei neueren NL die Wahrscheinlichkeit für EPMS viel geringer ist, weisen sie dennoch erhebliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) auf. Hier ist das erhöhte Risiko für eine Agranulozytose unter Clozapin zu nennen. Häufige Nebenwirkungen auf metabolischer Ebene sind Übergewicht, Diabetes mellitus und Dyslipidämie. Zudem können Elektrokardiogramm (EKG)- und Elektroenzephalogramm (EEG)-Veränderungen auftreten.



### **1.2.1.2 Wirkung und Indikation**

Die Schizophrenie stellt die klassische Hauptindikation für den Einsatz von NL dar, wobei vor allem die drei Hauptwirkungen dieser Stoffgruppe therapeutisch genutzt werden. Zunächst haben NL eine antipsychotische Wirkung, worunter man die gute Wirksamkeit auf Plusssymptome wie Denkstörungen, Wahnideen und Halluzinationen versteht. Außerdem werden schizophrene Negativsymptome wie Verarmung der Sprache, affektive Verflachung, sozialer Rückzug und Apathie durch NL abgeschwächt. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass NL viel schlechter auf Minussymptome als auf Plusssymptome wirken. Zudem führen NL zu Sedierung. Neben diesen Hauptwirkungen besitzen NL anxiolytische und antidepressive Wirkungskomponenten. Aus dem genannten Wirkungsspektrum ergibt sich, dass NL neben ihrer Hauptindikation für die Schizophrenie bei weiteren Krankheitsbildern indiziert sind. Dies sind zum Einen psychiatrische Erkrankungen wie manische Episoden und schizoaffective Störungen, zum Anderen neurologische Krankheiten wie Chorea Huntington und das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom. Darüber hinaus werden NL in der Anästhesiologie zur Narkose-Prämedikation eingesetzt.

### **1.2.1.3 Wirkungsmechanismen und Angriffspunkte**

Das kardinale pharmakologische Merkmal der NL ist ihre antagonistische Wirkung an Dopaminrezeptoren, von denen heute mindestens fünf Subtypen,  $D_{1-5}$ , bekannt sind. Alle bisher antipsychotisch wirksamen NL blockieren  $D_2$ -artige-Dopaminrezeptoren ( $D_{2,3,4}$ ) mit unterschiedlicher Affinität zum Rezeptorsystem. Je nach Angriffsort der NL ergibt sich ein anderes klinisches Korrelat. Durch Blockade von  $D_2$ -Rezeptoren im mesolimbisch-mesokortikalen System erklärt sich die Wirksamkeit der NL gegen produktive Symptome einer Schizophrenie. Dies deckt sich mit einer der wichtigsten Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenie, die besagt, dass der Erkrankung eine Überaktivität speziell von mesolimbisch-mesokortikalen Dopaminneuronen zugrunde liegt.

Werden D<sub>2</sub>-Rezeptoren im nigrostriatalen System blockiert, entstehen EPMS. Die Blockade von D<sub>4</sub>-Rezeptoren führt jedoch zum Fehlen von EPMS. Wenn im tubero-infundibulären System D<sub>2</sub>-Rezeptoren blockiert werden, steigt die Freisetzung von Prolaktin. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Dopamin der physiologische Inhibitor der Prolaktinfreisetzung ist. Durch den erhöhten Prolaktinspiegel kommt es bei Frauen zu Galaktorrhö, bei Männern zur Gynäkomastie. Die Blockade von D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Hypothalamus bewirkt Hypothermie, in der Area postrema eine antiemetische Wirkung.

Während die D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade sofort eintritt, manifestiert sich die antipsychotische Wirkung der NL erst langsam im Verlauf von Tagen bis wenigen Wochen. Dies lässt sich durch eine gleichzeitige Steigerung der Freisetzung von Dopamin erklären. Diese Steigerung beruht auf der Blockade präsynaptischer freisetzungshemmender D<sub>2</sub>-Autorezeptoren und der Ausschaltung inhibitorischer neuronaler Regelkreise durch die NL. Die Dopaminfreisetzung nimmt bei fortgesetzter Behandlung aufgrund regulatorischer Veränderungen wieder ab, so dass der neuroleptikabedingte kompetitive Antagonismus an den postsynaptischen D<sub>2</sub>-Rezeptoren immer stärker zum Tragen kommt.

Neben Dopamin-Rezeptoren blockieren viele NL zusätzlich weitere Rezeptoren. Werden 5-HT<sub>2a/b/c</sub>-Rezeptoren blockiert, kommt es vermehrt zu Tiefschlaf. Bei der Blockade von  $\alpha_1$ -/ $\alpha_2$ -Adrenozeptoren treten vegetative Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall auf, was zu Orthostase und Schwindel führt. Blockierte H<sub>1</sub>-Rezeptoren bewirken Sedierung und Gewichtszunahme. Während die Blockade von im zentralen Nervensystem (ZNS) gelegenen Muskarinrezeptoren (M<sub>1</sub>-Rezeptoren) zu Delir führt, werden durch Blockade von im autonomen Nervensystem gelegenen Muskarinrezeptoren (M<sub>3</sub>-Rezeptoren) vegetative Nebenwirkungen wie Obstipation und Mundtrockenheit verursacht.

## **1.2.2 Antidepressiva**

### **1.2.2.1 Strukturchemische Gruppen**

Neben NL kommen auch Antidepressiva (AD) in der Schizophrenie-Therapie zum Einsatz.

Diese lassen sich strukturchemisch in folgende Gruppen unterteilen:

- **Trizyklische AD**

Trizyklische AD (TCA) sind allesamt 'Nicht-selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren' (NSMRI). Vertreter dieser Gruppe sind z.B. Imipramin, Desipramin, Amitriptylin und Doxepin.

- **Nicht-trizyklische AD**

Die Gruppe der nicht-trizyklischen AD (NTCA) besteht aus vier Untergruppen, nämlich den 'Selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren' (SSRI), 'Selektiven Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren' (SNRI), 'Selektiven Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren' (SSNRI) und  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten. Beispiele für SSRI sind Fluoxetin, Paroxetin und Citalopram. Reboxetin ist ein SNRI, Venlafaxin ein SSNRI. Zu den  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten gehören Mianserin und Mirtazapin.

- **MAO-Inhibitoren**

MAO-Inhibitoren hemmen das mitochondriale Enzym Monoaminoxidase (MAO-A, MAO-B). Während Tranylcypromin irreversibel beide Subtypen hemmt, ist Moclobemid ein reversibler und selektiver Hemmstoff der MAO-A, die den Abbau von Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) bewirkt.

- **Lithium**

Lithium stellt als Monotherapie kein AD dar, wird allerdings zur Augmentation einer antidepressiven Medikation eingesetzt.

### **1.2.2.2 Wirkungsmechanismen**

TCA und NTCA führen – mit Ausnahme der  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten – primär zu einer Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme der Monoamine NA und/oder 5-HT. Dadurch wird die noradrenerge und/oder serotonerge synaptische Übertragung verstärkt. Dies deckt sich mit der Monoaminmangel-Hypothese der Depression.

TCA hemmen – je nach Struktur der Seitenketten – bevorzugt die Aufnahme von NA bzw. 5-HT oder sie hemmen die Aufnahme von NA und 5-HT in gleichem Maße. Im Unterschied zu den TCA interagieren NTCA, SSRI, SNRI und SSNRI nicht mit anderen Neurotransmittern. Deshalb bezeichnet man sie als „selektiv“.

Die Tatsache, dass die Hemmung der Monoamin-Aufnahme unmittelbar einsetzt, die antidepressive Wirksamkeit jedoch erst nach etwa zwei Wochen eintritt, zeigt, dass die neurochemischen Folgewirkungen der Transporthemmung von Bedeutung sind. Da die Transporthemmung eine chronische Erhöhung der synaptischen Monoaminkonzentration bewirkt, können sowohl Affinität als auch Dichte von prä- und postsynaptischen Rezeptoren herabgesetzt werden. Diese Down-Regulation erklärt das Zeitfenster zwischen Beginn der Hemmung und Eintritt der antidepressiven Wirksamkeit.

Die  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten hingegen blockieren präsynaptische  $\alpha_2$ -Autorezeptoren an noradrenergen Neuronen, wodurch die Freisetzung von NA gesteigert wird. Hierdurch wird – gemäß der Monoaminmangel-Hypothese von Depressionen die depressive Symptomatik verbessert.

Der Wirkmechanismus von Lithium ist bislang nicht geklärt.

### **1.2.2.3 Wirkung und Indikationen**

AD besitzen zwei Hauptwirkungskomponenten. Alle AD haben eine depressionslösende, stimmungsaufhellende Wirkung. Zusätzlich bewirken sie entweder psychomotorische

Aktivierung, d.h. Antriebssteigerung oder psychomotorische Dämpfung, also Sedierung und Anxiolyse.

Nach diesen Wirkkomponenten werden die AD klinisch in zwei Typen eingeteilt.

Dies ist zum Einen der Amitriptylin-Typ, worunter AD, die sich durch ihre psychomotorisch dämpfende und anxiolytische Wirkung auszeichnen, subsummiert werden. Zum Amitriptylin-Typ zählen die meisten TCA sowie die  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten. Diese Substanzen blockieren  $H_1$ -Histamin-Rezeptoren, was mitverantwortlich für ihre psychomotorisch dämpfenden, sedierenden Eigenschaften ist.

Zum Anderen gibt es den Desipramin-Typ, wozu AD gehören, die psychomotorische Aktivierung und Antriebssteigerung hervorrufen. Alle SSRI, SNRI, SSNRI und natürlich Desipramin sind AD vom Desipramin-Typ. Substanzen, wie Desipramin oder Reboxetin, die bevorzugt die Rückaufnahme von NA hemmen, steigern den Antrieb am stärksten.

MAO-Inhibitoren wirken ebenfalls vorwiegend antriebssteigernd.

Aus dem genannten Wirkungsspektrum lassen sich depressive Erkrankungen als Hauptindikationsgebiet der AD ableiten. Zudem kommen AD bei der Behandlung von chronischen Schmerzen, Panikattacken, generalisierten Angststörungen, Zwangssyndromen und Bulimie zum Einsatz.

#### **1.2.2.4 UAWs**

##### **TCA:**

Bei den TCA stehen periphere vegetative Nebenwirkungen, insbesondere anticholinerge Effekte infolge der Blockade von Muskarinrezeptoren im Vordergrund. Beispiele hierfür sind Mundtrockenheit, Obstipation und Miktionsstörungen. Diese UAWs nehmen bei längerer Therapiedauer wieder ab. An zentralen Nebenwirkungen der TCA sind in erster Linie Sedation und Schläfrigkeit zu nennen. Diese sind Ausdruck der Blockade von  $H_1$ -Rezeptoren.

**NTCA:**

NTCA haben - mit Ausnahme der  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten - verglichen mit TCA keine oder eine nur geringe Affinität zu zentralen und peripheren Neurotransmitter-Rezeptoren. Deshalb unterscheiden sie sich in ihrem Nebenwirkungsprofil deutlich von TCA.

Wichtige UAWs der SSRI sind Übelkeit, gastrointestinale Störungen durch erhöhte Konzentration von 5-HT im Gastrointestinaltrakt (GIT) und Kopfschmerzen. Diese Beschwerden treten gehäuft zu Therapiebeginn auf. Die Nebenwirkungen von Venlafaxin sind denen der SSRI ähnlich. Unter Reboxetin kommt es neben vermehrtem Schwitzen und Schlaflosigkeit auch zu anticholinergen Effekten, die durch Hemmung der ACh-Freisetzung hervorgerufen werden. Nebenwirkungen von  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten sind Sedation und Schläfrigkeit, wofür die  $H_1$ -Rezeptor-Blockade verantwortlich ist.

**MAO-Hemmer:**

Hier ist zu erwähnen, dass Tranylcypromin sowohl orthostatische Blutdruckabfälle als auch hypertone Blutdruckkrisen auslösen kann.

**Lithium:**

Lithium ruft Beschwerden im GIT, Nervensystem, an der Schilddrüse und den Nieren hervor.

### **1.3 Thema der Arbeit und Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit wurden über die Jahre 1995 bis 2006 Patientendaten zur 'Paranoiden', 'Hebephrenen' und 'Katatonen Schizophrenie' sowie zum 'Schizophrenen Residuum' aus 38 psychiatrischen Kliniken gesammelt und ausgewertet. Dabei wurde neben epidemiologischen Daten zum vorliegenden Patientengut insbesondere auf die Medikamentenverordnungen in der Therapie der einzelnen Schizophrenieformen eingegangen. Von besonderem Interesse waren hierbei Übereinstimmungen und Abweichungen des ärztlichen Verordnungsverhaltens von den Empfehlungen der Behandlungsleitlinie für Schizophrenie der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN).

Fragestellungen dieser Arbeit:

- Gibt es über die Jahre 1995 bis 2006 Veränderungen in der Anzahl der durchschnittlichen Pro-Kopf-Medikation?
- Über welchen Stellenwert verfügen neuere bzw. konventionelle NL und insbesondere deren Nebenwirkungen?
- Welche Rolle spielen AD in der Schizophrenietherapie?
- Welche Bedeutung kommt anderen Medikamenten wie Antiepileptika (AEP), Benzodiazepine (BZD), Antidiabetika und  $\beta$ -Blockern zu?
- Wie viele Medikamente werden kombiniert?
- Spielt die Behandlungsleitlinie der DGPPN eine Rolle in der klinischen Praxis?

## **2. Material und Methode**

### **2.1 Definition der AGATE**

AGATE, die Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen, entstand im Jahr 2000 aus der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie Bayerns, AMÜP-Bayern. Mittlerweile gehören dem Klinikverbund AGATE 38 psychiatrische Versorgungskrankenhäuser an, worunter alle bayerischen Bezirkskrankenhäuser zu finden sind:

- KH Agatha Ried
- BKH Ansbach
- SLK Arnshof
- BKH Augsburg
- KH St. Getreu Bamberg
- BKH Bayreuth
- TK Cham
- Klinikum am Europakanal Erlangen
- BKH Engelthal
- Furtbachkrankenhaus Stuttgart
- BKH Gabersee
- Christophsbad Göppingen
- BKH Garmisch-Partenkirchen
- BKH Günzburg
- BKH Haar
- NLK Hildesheim
- Psychosomatische Klinik Höhenried
- Danuviusklinik Ingolstadt



- BKH Ingolstadt
- Isarklinik Bad Tölz
- BKH Kaufbeuren
- BKH Kempten
- Bavaria Klinik Kreische/Sachsen
- BKH Landsberg/Lech
- BKH Landshut
- Parkkrankenhaus Leipzig
- BKH Lohr a. Main
- BKH Mainkofen
- BKH Memmingen
- Klinikum Nürnberg
- BKK Obermain
- BKH und Universität Regensburg
- BKH Rehau
- BKH Straubing
- BKH Taufkirchen
- ZfP Weissenau
- BKH Werneck
- BKH Wöllershof

Dieser Zusammenschluss dient der Optimierung und Qualitätssicherung der medikamentösen Behandlung in allen beteiligten Kliniken. Dabei stehen zunächst die Erfassung und Dokumentation von schweren UAWs im Vordergrund. Im Anschluss erfolgt eine Meldung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und die Arzneimittelzulassungsbehörde BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). Langfristig besteht das Ziel auf die hierbei erworbene Sachkenntnis bei der

(psycho-) pharmakologischen Behandlung psychiatrischer Erkrankungen zurückzugreifen. Zudem soll medizinischen Fachkreisen der Zugriff auf diese Informationen gewährt werden.

## **2.2 Inhalt der AGATE-Datenbanken**

Die AGATE verfügt über zwei Datenbanken. Zu der seit 1992 bestehenden Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen kam 1995 die sog. „Stichtagsdatenbank“ hinzu. Zur Erfassung schwerer UAWs greift die AGATE auf ein sog. „intensiviertes Spontanerfassungssystem“ zurück. Das bedeutet, dass sich in den beteiligten Kliniken regelmäßig Ärzte und Pflegepersonal (sog. Monitore) an den einzelnen Patienten wenden, um zu eruieren, ob in letzter Zeit eine schwere UAW aufgetreten sei. Eine schwere UAW lässt sich wie folgt definieren: Zum einen werden die international üblichen Kriterien herangezogen. Außerdem ist das UAW-Signal, was dem Absetzen des Medikamentes entspricht, von großer Bedeutung. Jedesmal, wenn das Auftreten von Nebenwirkungen den behandelnden Arzt zum Absetzen eines bestimmten Medikamentes veranlasst, wertet dies die AGATE als schwerwiegend und dokumentiert die entsprechende UAW. Um die neu aufgetretenen UAWs zu diskutieren, findet einmal wöchentlich eine klinikinterne Besprechung der Monitore statt. Zur klinikübergreifenden AMÜP-Fallkonferenz im Haus der bayerischen Bezirke in München finden sich alle zwei Monate Repräsentanten der beteiligten Kliniken ein. Hier werden alle dokumentierten UAWs dargelegt und diskutiert. Zu diesen geben die anwesenden klinisch-pharmakologischen Fachleute eine Kausalitätsbewertung ab, die auf einem Fünf-Ziffern-Bewertungssystem basiert. Bemerkenswert hierbei ist die Vergabe der Ziffer Null, was bedeutet, dass zum Zeitpunkt der Kausalitätsbewertung ein Zusammenhang des Ereignisses mit einem bestimmten Wirkstoff ausgeschlossen wird. Dies klingt zunächst wie ein Widerspruch zur obigen Definition eines UAW-Signals, die besagt, dass ein Zusammenhang mit einem Wirkstoff bestehen muss, um von einer UAW sprechen zu können. Dieser offensichtliche Widerspruch erklärt sich jedoch dadurch, dass die Medikation

eines psychiatrischen Patienten nur äußerst selten aus einer Monotherapie besteht. Dies führt dazu, dass jedes weitere Medikament, für das ein Zusammenhang mit einer UAW ausgeschlossen werden kann, in der Kasuistik aufgeführt werden muss. Desweiteren wird die Ziffer Null vergeben, wenn kein Zusammenhang zwischen der Medikation und auftretenden Todesfällen, Suiziden und Suizidversuchen besteht.

Wenn ein Fall in der zentralen Fallkonferenz verabschiedet wurde, durchläuft er folgendes Procedere: Zunächst wird der Fallbericht in Regensburg in die elektronische UAW-Datenbank der AGATE eingegeben und an die AkdÄ bzw. das BfArM gemeldet. Von dort werden die betroffenen Hersteller informiert und um eine Stellungnahme gebeten. Die AGATE informiert nur dann unmittelbar den Hersteller, wenn eine besonders ungewöhnliche und schwerwiegende UAW vorliegt, so dass man Verzögerungen in der Informationsweiterleitung verhindern muss.

Die seit 1995 bestehende zweite Datenbank der AGATE, die sog. „Stichtagsdatenbank“, auf die bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit zurückgegriffen wurde, dient der Erfassung des Verordnungsverhaltens. Hierbei wird an zwei Tagen pro Jahr, einmal im April und einmal im Oktober, jeder Patient, der sich an diesen Tagen in Behandlung befindet, in die Datei aufgenommen. Von Interesse sind folgende fünf Daten, die anonymisiert erhoben werden: Alter, Geschlecht, Arbeitsdiagnose, verordnete Handelspräparate und Dosierungen. Dadurch erhält man einen Überblick über das Verordnungsverhalten in den beteiligten Kliniken. Zudem ist ein chronologischer Vergleich möglich.

### **2.3 Weitere Aufgaben der AGATE**

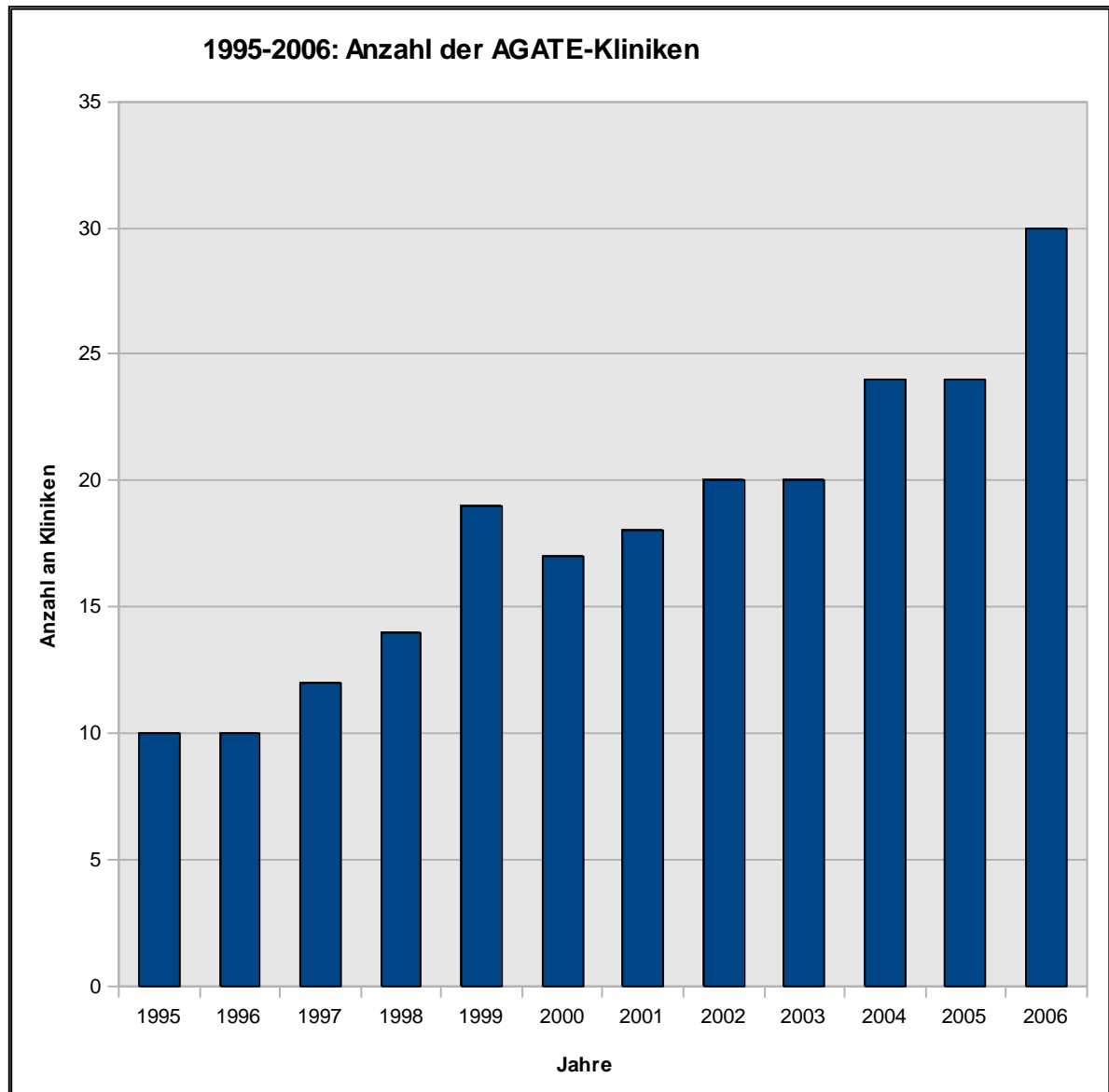
Neben der Erfassung schwerer UAWs und der „Stichtagserhebung“ erfüllt die AGATE folgende Aufgaben:

- In den beteiligten Kliniken wird anhand von Krankenakten eine eigene Nutzen-Risiko-Bewertung neuer Wirkstoffe erstellt.
- Die AGATE unterhält zudem einen eigenen Arzneimittelinformationsdienst, der Rat suchenden Fachkreisen die (psycho-) pharmakologische Sachkenntnis der AGATE-Mitarbeiter zur Verfügung stellt.
- Außerdem verfügt die AGATE über ein eigenes Fortbildungsinstitut, die AGATE-Akademie. Deren Aufgabe ist die Organisation von Seminaren zu allen Fragen der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und speziell zur Psychopharmakologie.

(Haen 2004)

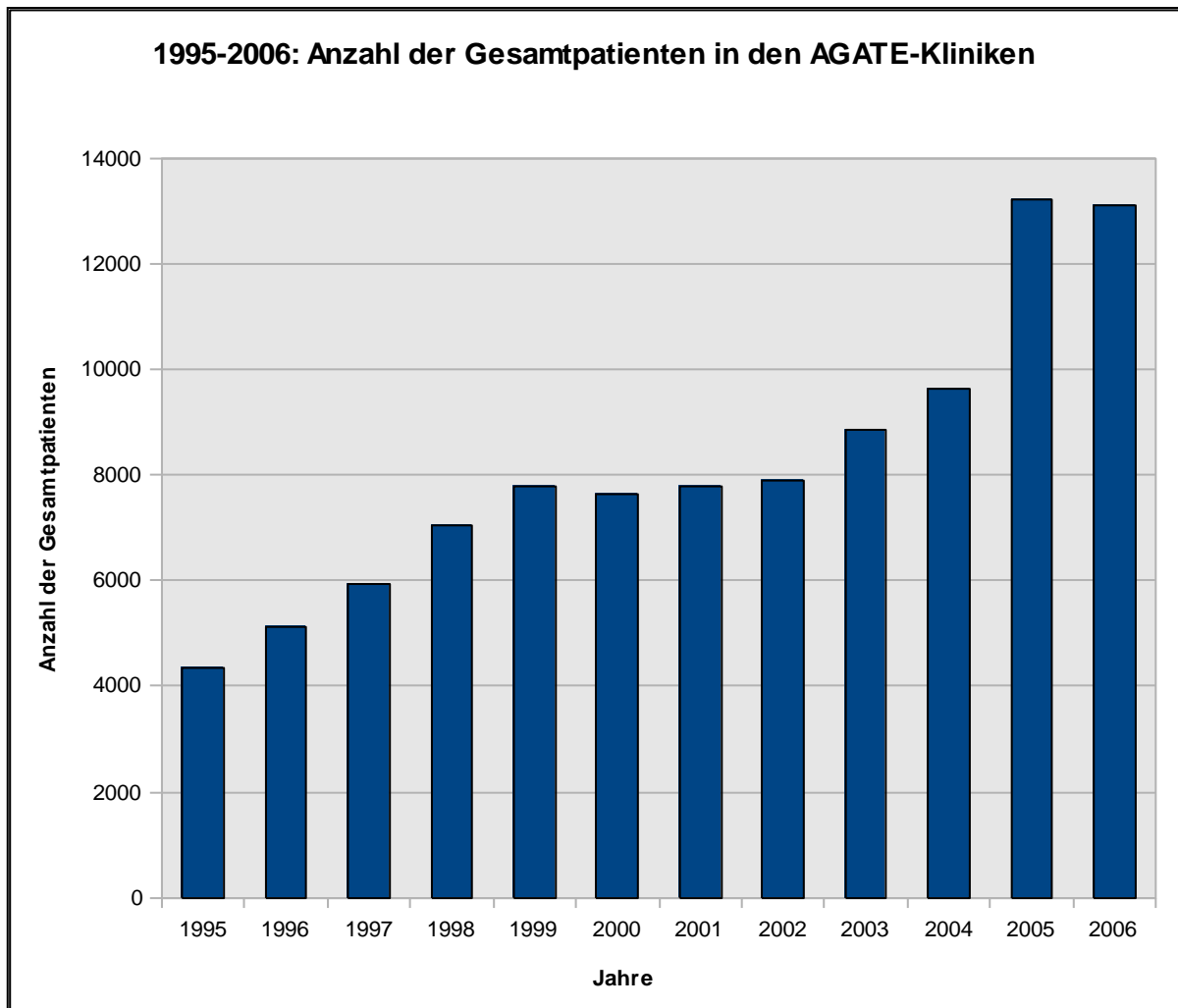
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Anzahl der AGATE-Kliniken



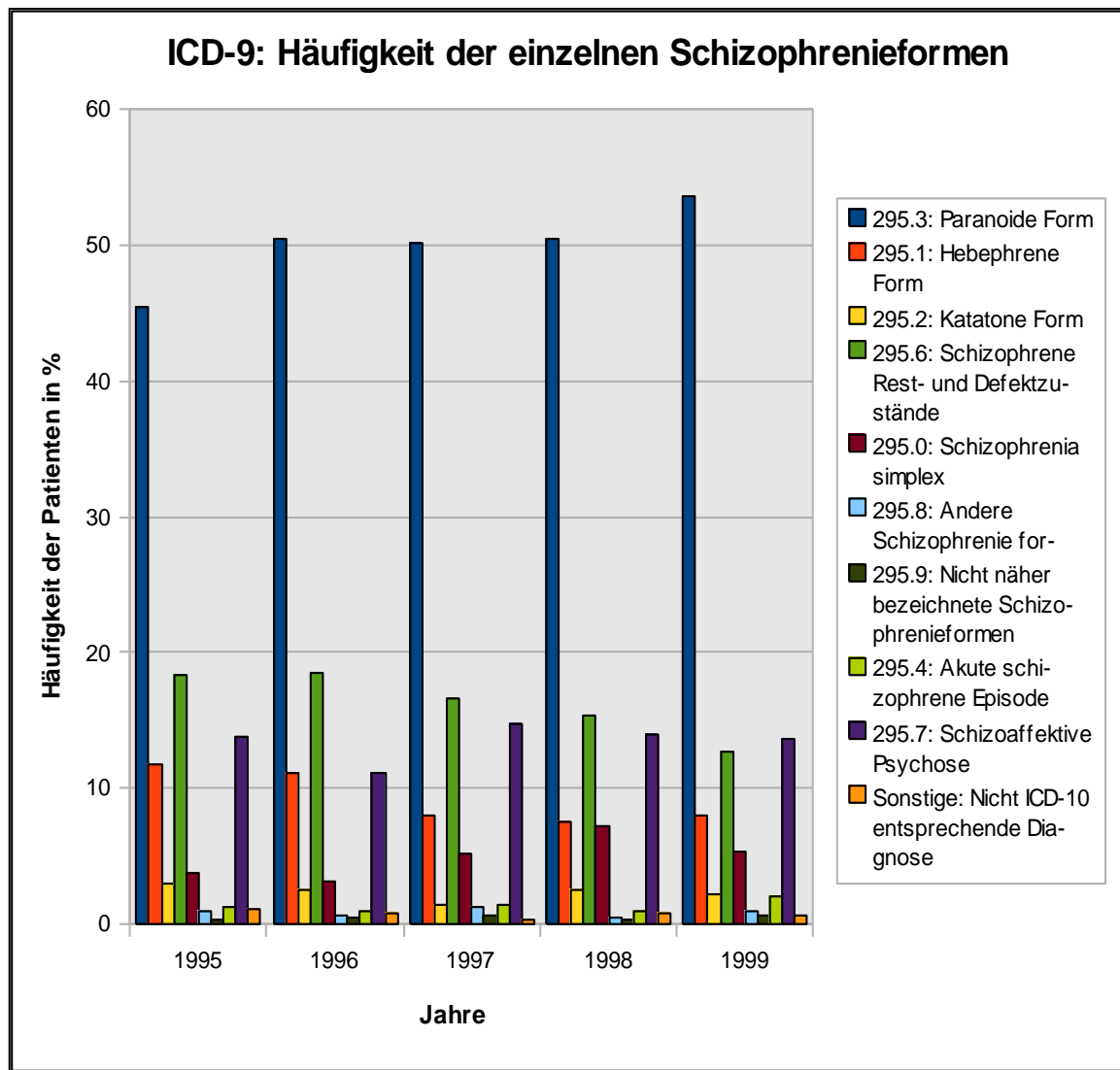
Die Anzahl der AGATE-Kliniken, die sich an der Stichtagserhebung beteiligen, steigt von zehn beteiligten Kliniken im Jahr 1995 auf 30 Kliniken im Jahr 2006 an.

### 3.2 Anzahl der Gesamtpatienten

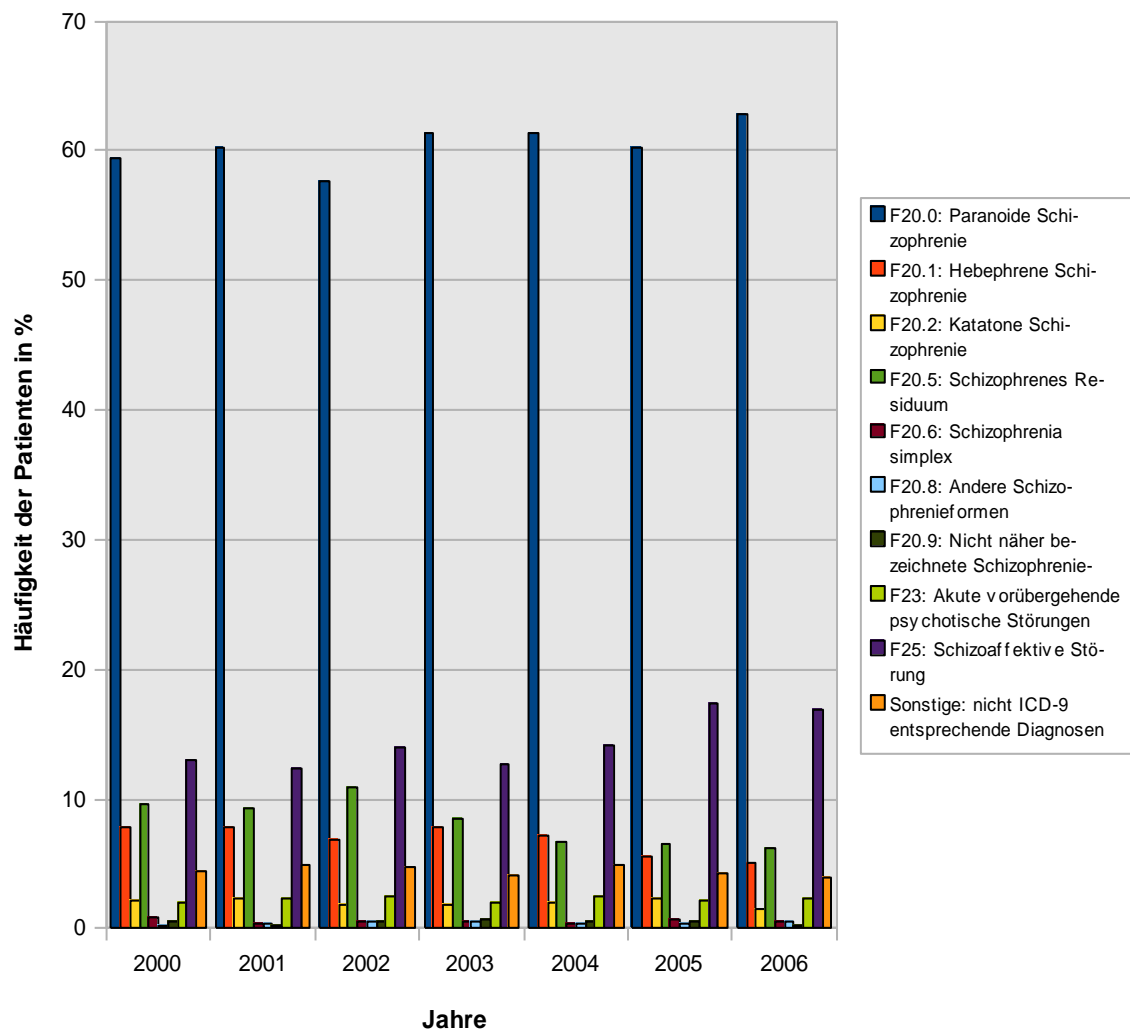


Von 1995 bis 2006 stieg die Anzahl der Gesamtpatienten stark an. Während die Anzahl der Patienten im Jahr 1995 nur etwas über 4000 betrug, wurden in den Jahren 2005 und 2006 bereits jeweils mehr als 13000 Patienten erfasst. In den Jahren 1999 bis 2002 stagnierte die Anzahl der Patienten bei einem Wert von knapp 8000.

### 3.3 Häufigkeit der Schizophrenie-Untergruppen



### ICD-10: Häufigkeit der einzelnen Schizophrenieformen





Die Diagnose 'Paranoide Schizophrenie' wurde im erfassten Zeitraum von 1995 bis 2006 mit großem Abstand am häufigsten vergeben. Dabei stieg der Anteil der ICD-9-Diagnose 295.3 von 45% der erfassten Patienten im Jahr 1995 auf 55% der erfassten Patienten im Jahr 2006 an. Die entsprechende ICD-10-Diagnose F20.0 beläuft sich von 2000 bis 2006 sogar konstant auf 60% des schizophrenen Patientenkollektivs. Im Gegensatz dazu wurde die Diagnose 'Hebephrene Schizophrenie' über den untersuchten Zeitraum hinweg zunehmend seltener gestellt. Während die ICD-9-Diagnose 295.1 im Jahr 1995 12% aller Schizophrenieformen ausmachte, sank der Anteil der analogen ICD-10-Diagnose F20.1 bis zum Jahr 2006 kontinuierlich auf 5% der erfassten Patienten ab. Die 'Katatone Schizophrenie', die unter 295.2 bzw. F20.2 kodiert ist, lag von 1995 bis 2006 konstant bei einem Anteil von 3% an allen Schizophrenien.

Neben der 'Hebephrenen Schizophrenie' zeigen die Diagnosen 'Schizophrenes Residuum' und die 'Schizophrenia simplex' ebenfalls rückläufige Werte: Im Jahr 1995 bekamen 18% der erfassten Patienten die Diagnose 'Schizophrene Rest- und Defektzustände' (295.6), wohingegen bis zum Jahr 2006 nur noch 7% des untersuchten Patientenkollektivs die entsprechende ICD-10-Diagnose 'Schizophrenes Residuum' (F20.5) erhielten. Die Diagnose 'Schizophrenia simplex' (295.0 bzw. F20.6) ist von 5% im Jahr 1995 auf 1% der erfassten Patienten im ICD-10-Zeitraum zurückgegangen.

Die Diagnosen 'Andere Schizophrenieformen' (295.8 bzw. F20.8) und 'Nicht näher bezeichnete Schizophrenieformen' (295.9 bzw. F20.9) lagen über den Gesamtzeitraum ebenfalls bei ca. 1% des schizophrenen Patientenkollektivs.

Die beiden ICD-9-Diagnosen 'Akute schizophrene Episode' (295.4) und 'Schizoaffective Psychose' (295.7) sind in der ICD-10 nicht wie die anderen Schizophrenieformen mit F20.x verschlüsselt. Die entsprechenden Ziffern in der ICD-10 sind F23 'Akute vorübergehende psychotische Störungen' und F25 'Schizoaffective Störung', wobei erstgenannte im Gesamtzeitraum nie 2% des schizophrenen Patientenkollektivs überschritt. Die Diagnose F25

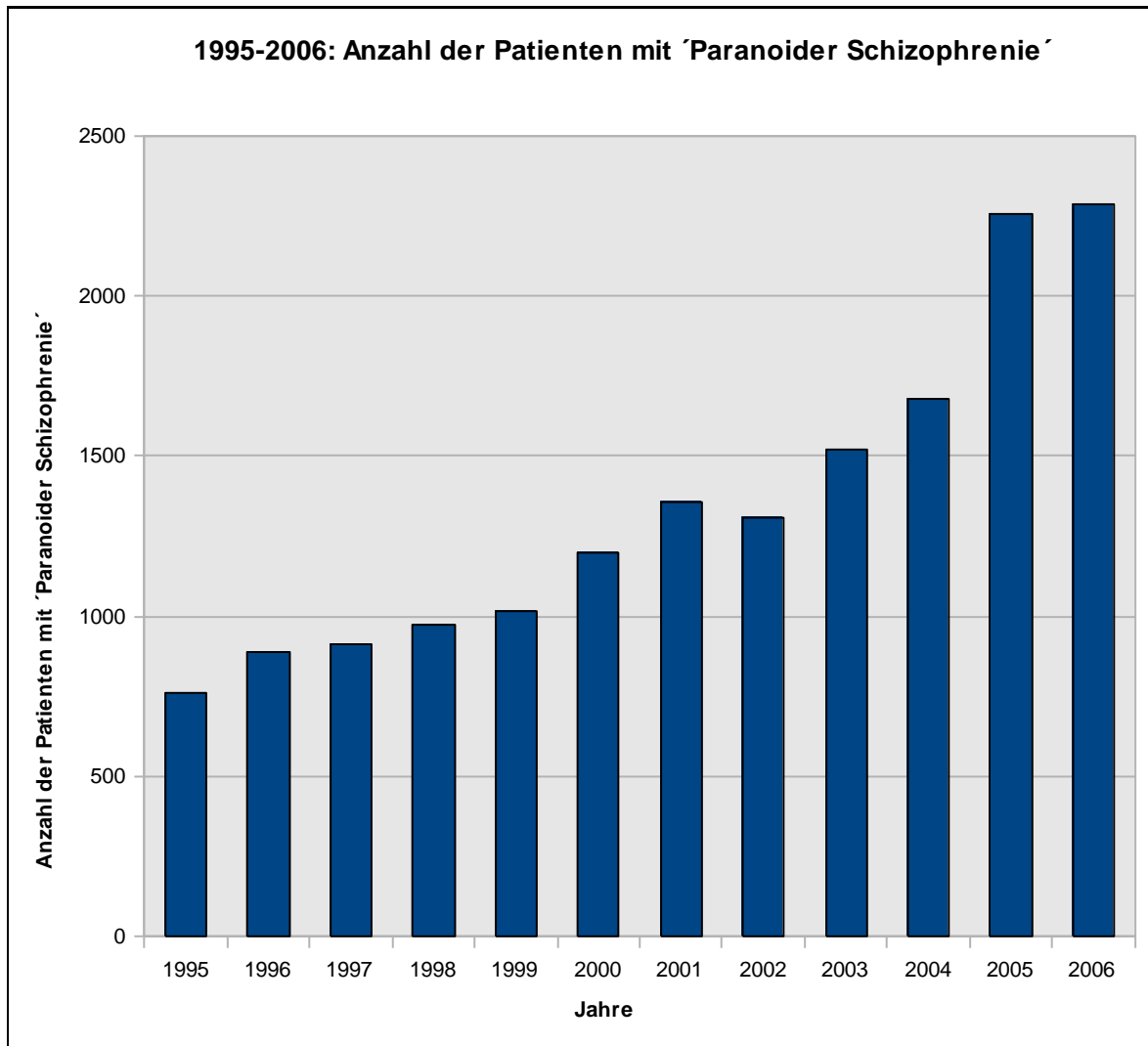
wurde im Zeitraum von 2000 bis 2006 am zweithäufigsten gestellt. Von 14% der erfassten Patienten im Jahr 1995 ausgehend, wurden im Jahr 2006 17% der Diagnosen aus dem schizophrenen Formenkreis von der 'Schizoaffektiven Störung' repräsentiert.

Unter „Sonstige“ werden in obigen Grafiken diejenigen Diagnosen subsummiert, die keine Entsprechung in ICD-9 bzw. -10 haben. Dies sind die ICD-10-Diagnosen 'Undifferenzierte Schizophrenie' (F20.3), 'Postschizophrene Depression' (F20.4), 'Schizotype Störung' (F21), 'Anhaltende wahnhafte Störung' (F22), 'Induzierte wahnhafte Störung' (F24), 'Sonstige nichtorganische psychotische Störung' (F28) und 'Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose (F29). Dahingegen findet nur die ICD-9-Diagnose 'Latente Schizophrenie' (295.5) keine Entsprechung in der ICD-10. In Anbetracht dieser numerischen Differenz ist dem Anstieg der Diagnose „Sonstige“ keine Bedeutung beizumessen.

### 3.4 Paranoide Schizophrenie

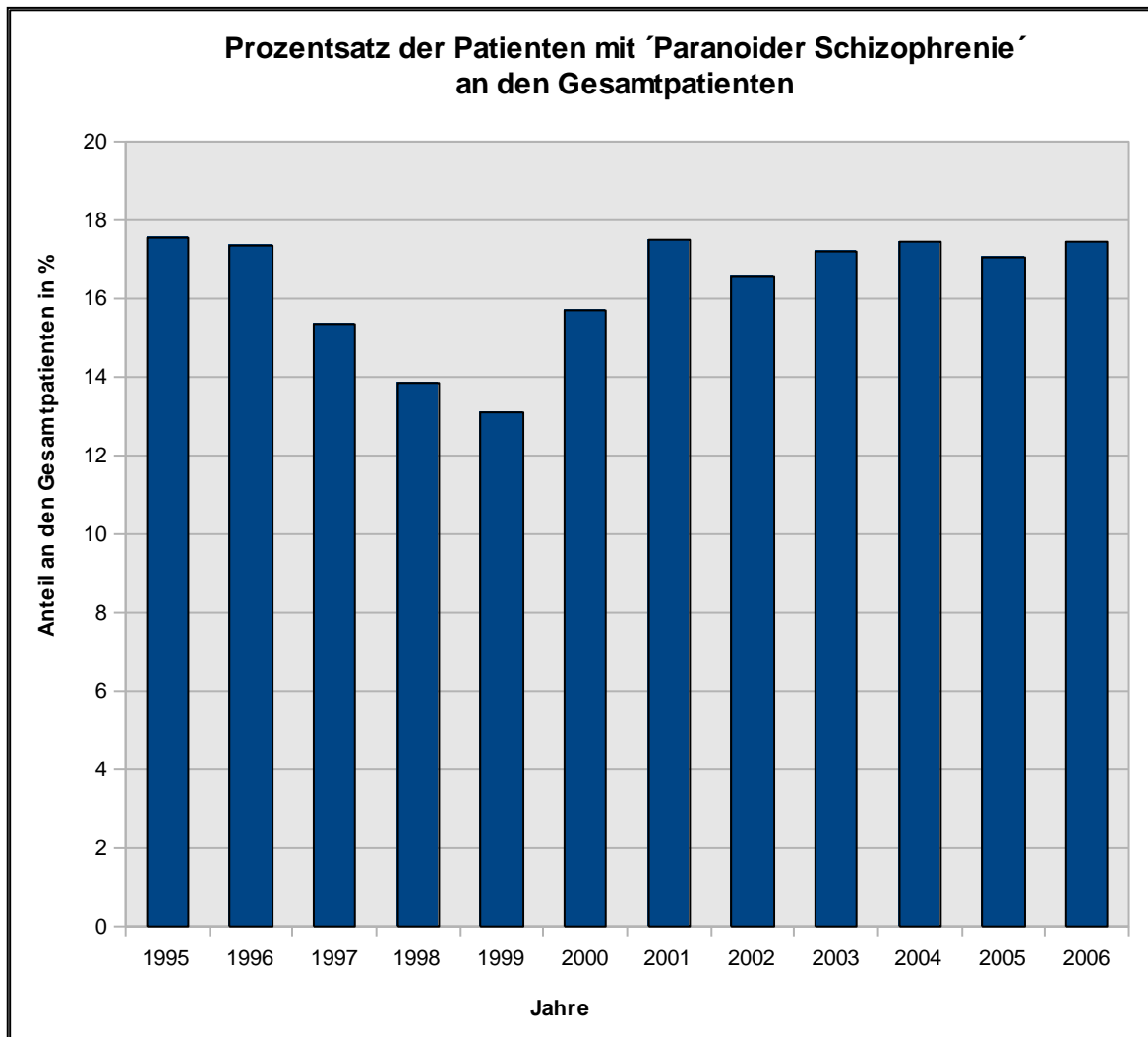
#### 3.4.1 Patientenkollektiv

##### 3.4.1.1 Anzahl der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie'



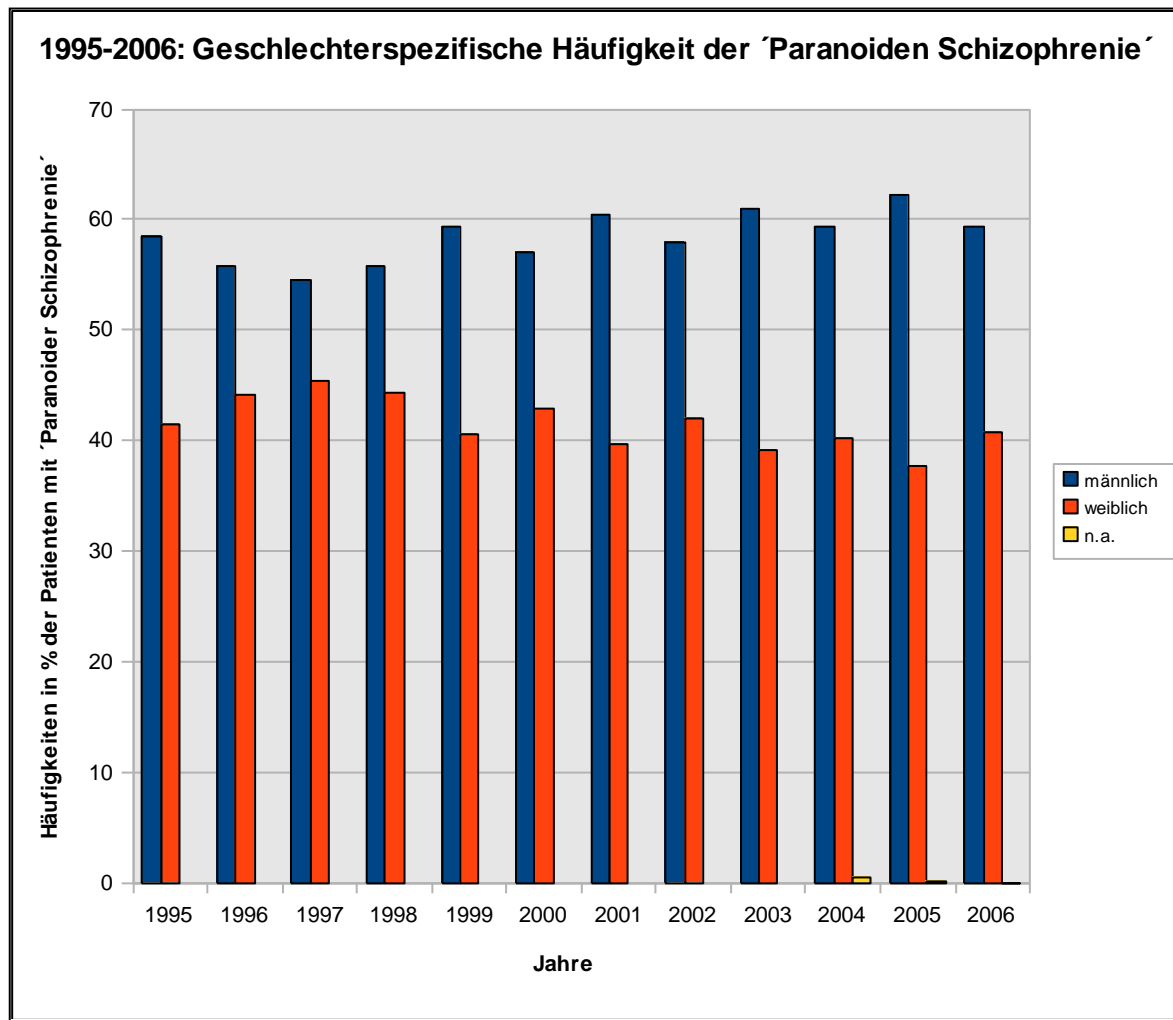
Die Anzahl der erfassten Patienten mit Diagnose 'Paranoide Schizophrenie' (295.3/F20.0) steigt von 1995 bis 2006 stetig an. Während im Jahr 1995 diese Diagnose in ca. 800 Fällen gestellt wurde, wurden im Jahr 2006 fast 2300 Patienten mit dieser Diagnose registriert.

### 3.4.1.2 Anteil der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' an den Gesamtpatienten



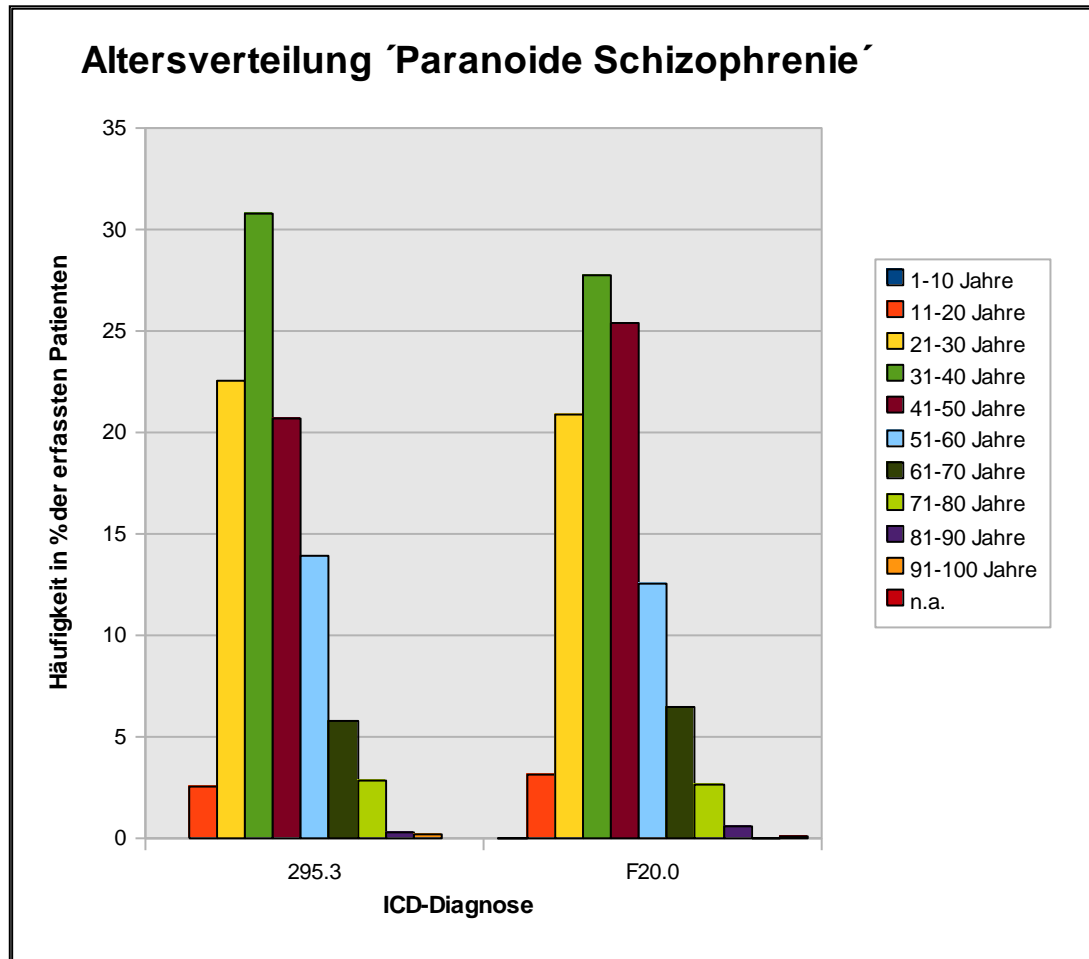
Der Anteil der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' an den Gesamtpatienten machte in den Jahren 1995 und 1996 je ca. 17,5% aus. Daraufhin sank dieser Prozentsatz bis zum Jahr 1999 auf 13% ab. Seit dem Jahr 2001 liegt der Anteil der F20.0-Patienten wieder bei ungefähr 17% aller erfassten Patienten in den AGATE-Kliniken.

### 3.4.1.3 Geschlechterverteilung



Von der 'Paranoiden Schizophrenie' sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Für den Zeitraum von 1995 bis 2006 schwankt der Anteil männlicher Patienten gleichmäßig zwischen 55% und 60% der Patienten mit der Diagnose 'Paranoide Schizophrenie'. Dementsprechend liegt der Frauenanteil dieser Erkrankung bei 40 bis 45%.

### 3.4.1.4 Altersverteilung



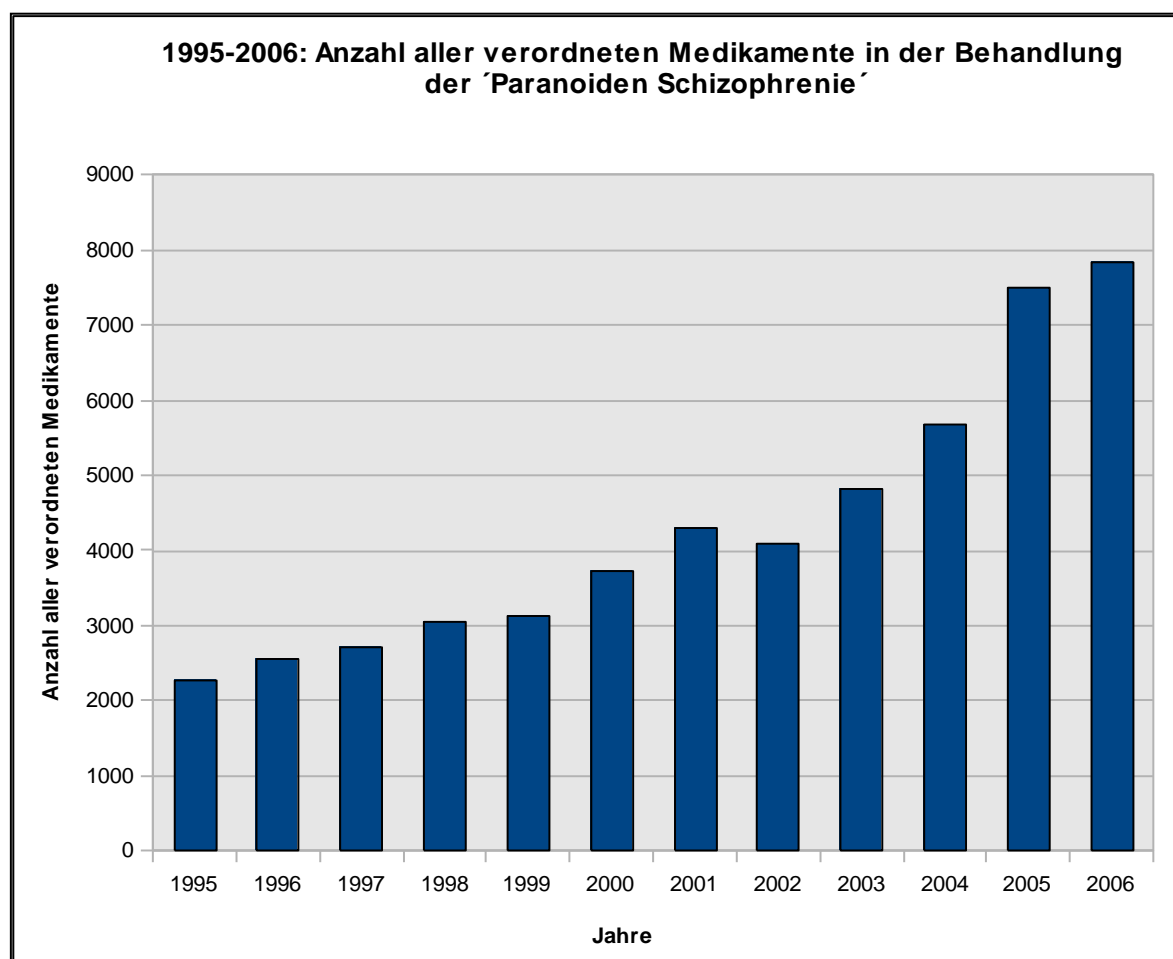
Die am stärksten betroffene Altersgruppe im Zeitraum von 2000 bis 2006 stellen die 31- bis 40- Jährigen mit ca. 28% aller F20.0-Diagnosen dar. Dasselbe Bild zeigt sich in der ICD-9-Altersverteilung aller 295.3 Patienten von 1995 bis 1999. Hier lag ihr Anteil bei ca. 31% der Patienten mit Diagnose 295.3.

An zweiter Stelle der betroffenen Altersgruppen liegen in der ICD-10 die 41- bis 50-Jährigen. Sie machen von 2000 bis 2006 ca. 25% bzw. von 1995 bis 1999 ca. 21% der F20.0-/295.3-Patienten aus. Mit 21% aller F20.0-Diagnosen befinden sich die 21- bis 30-Jährigen von 2000 bis 2006 an dritter Position der Altersverteilung. In dieser Altersgruppe findet sich ein Unterschied zur ICD-9-Verteilung von 1995 bis 1999. In diesem Zeitraum belegten die 21-

bis 30-Jährigen noch den zweiten Platz der Altersverteilung mit ca. 23% aller F20.0-/295.3-Diagnosen. An vierter Stelle der häufigsten Altersgruppen befinden sich sowohl in der ICD-10 als auch in der ICD-9 die Gruppe der 51- bis 60-Jährigen. Sie stellen im untersuchten Zeitraum ca. 13% der F20.0-/295.3-Diagnosen dar. Die 61- bis 70-Jährigen belegen mit ca. 6% der F20.0-/295.3-Patienten den fünften Rang der Altersverteilung. Mit jeweils ca. 3% der F20.0-/295.3-Diagnosen teilen sich die 11- bis 20-jährigen und die 71- bis 80-Jährigen den sechsten Platz der betroffenen Altersgruppen. Die Anzahl der Patienten von ein bis zehn, von 81 bis 90 und von 91 bis 100 Jahren ist am geringsten. Sie beläuft sich auf jeweils knapp 1% aller F20.0-/295.3-Patienten.

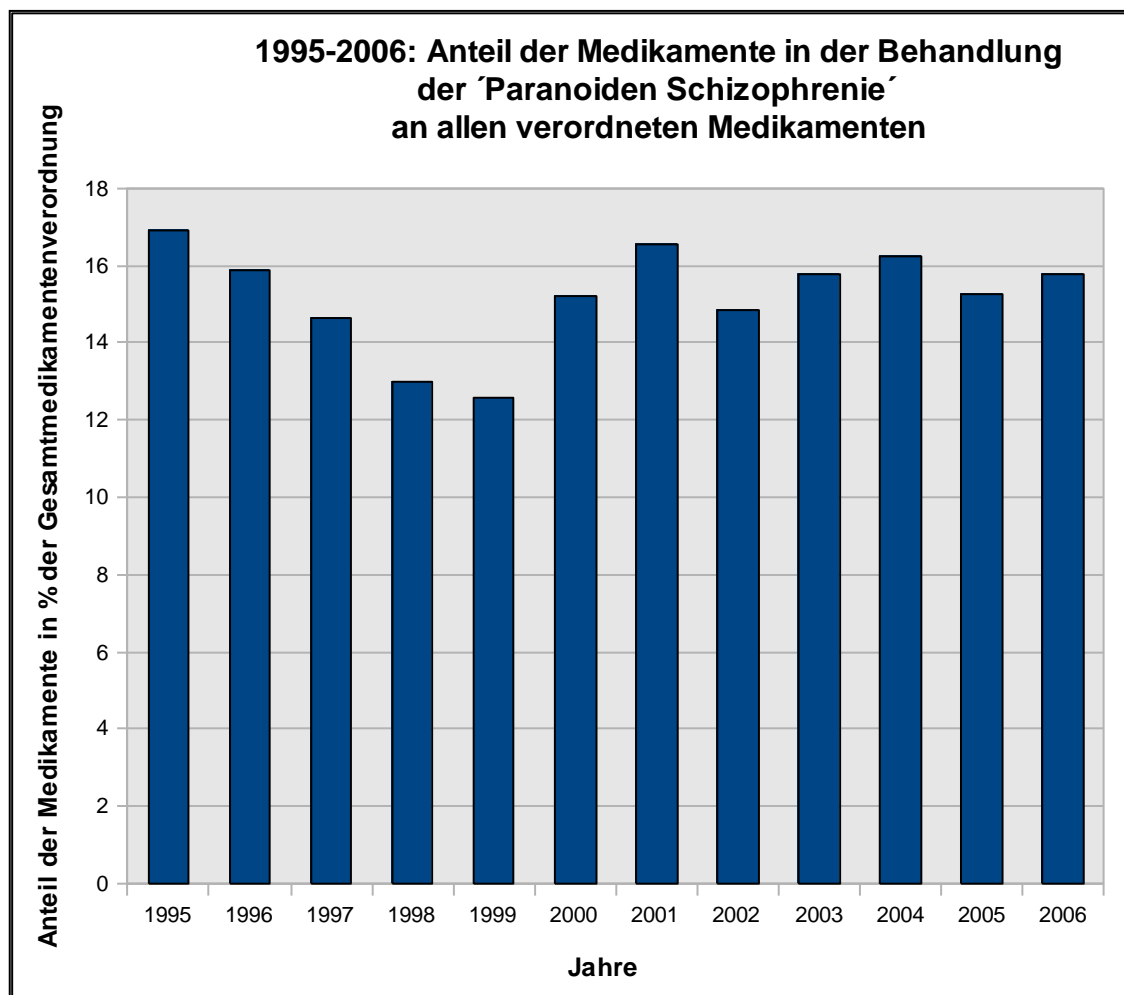
### **3.4.2 Medikamentöse Behandlung**

#### **3.4.2.1 Anzahl der verordneten Medikamente**



Der Kurvenverlauf zur Anzahl der verordneten Medikamente ist weitestgehend parallel zum Kurvenverlauf zur Anzahl der Patienten. Von 2000 Medikamenten im Jahr 1995 ausgehend, stieg die Anzahl an eingesetzten Medikamenten bis auf fast 8000 im Jahr 2006 an.

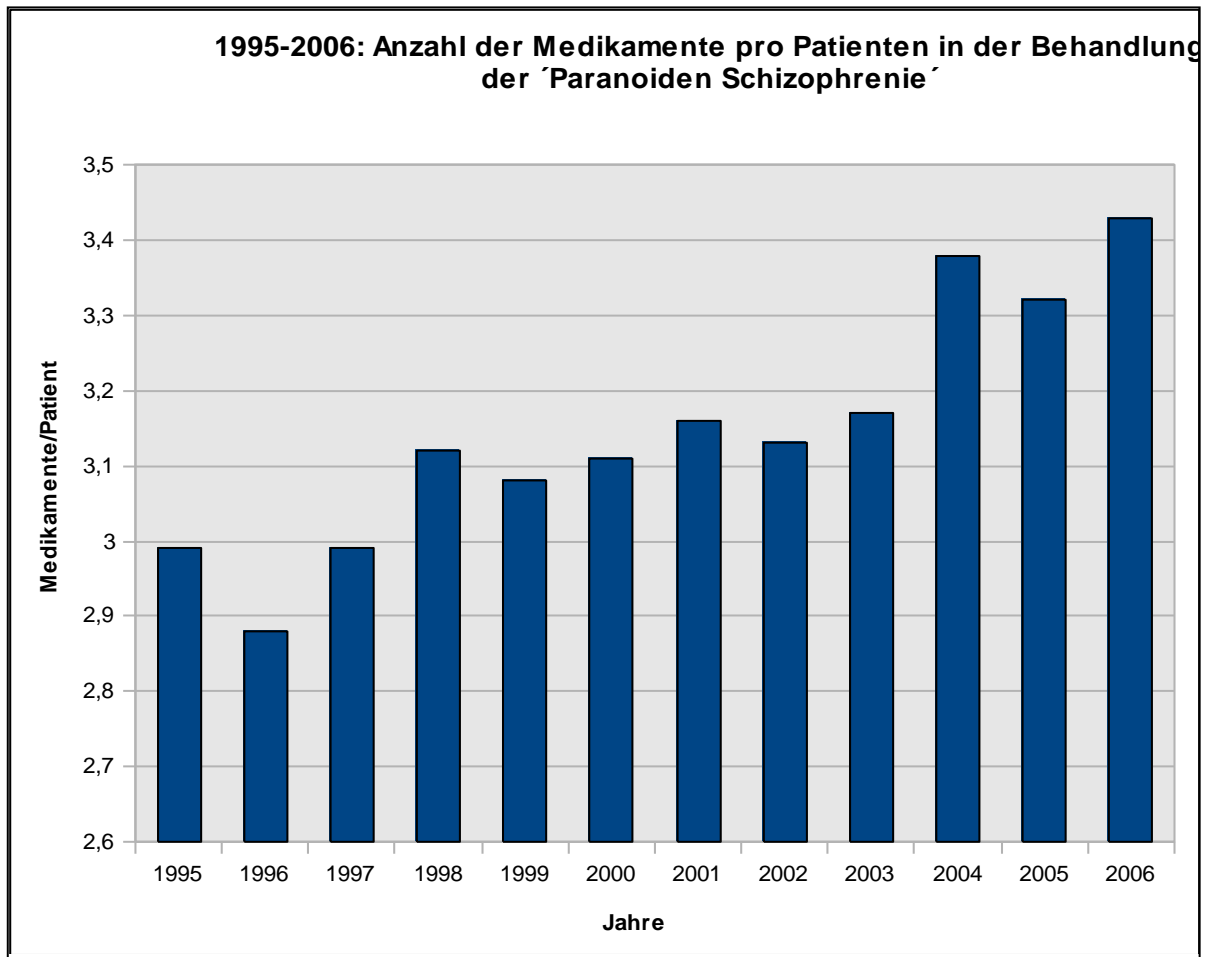
**Anteil der Medikamente in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie' an allen verordneten Medikamenten**



Diese Grafik weist einen parallelen Verlauf zu obiger Grafik, die den Anteil der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' an den Gesamtpatienten beschreibt, auf. Jedoch sind die einzelnen Prozentwerte hier stets etwas niedriger.



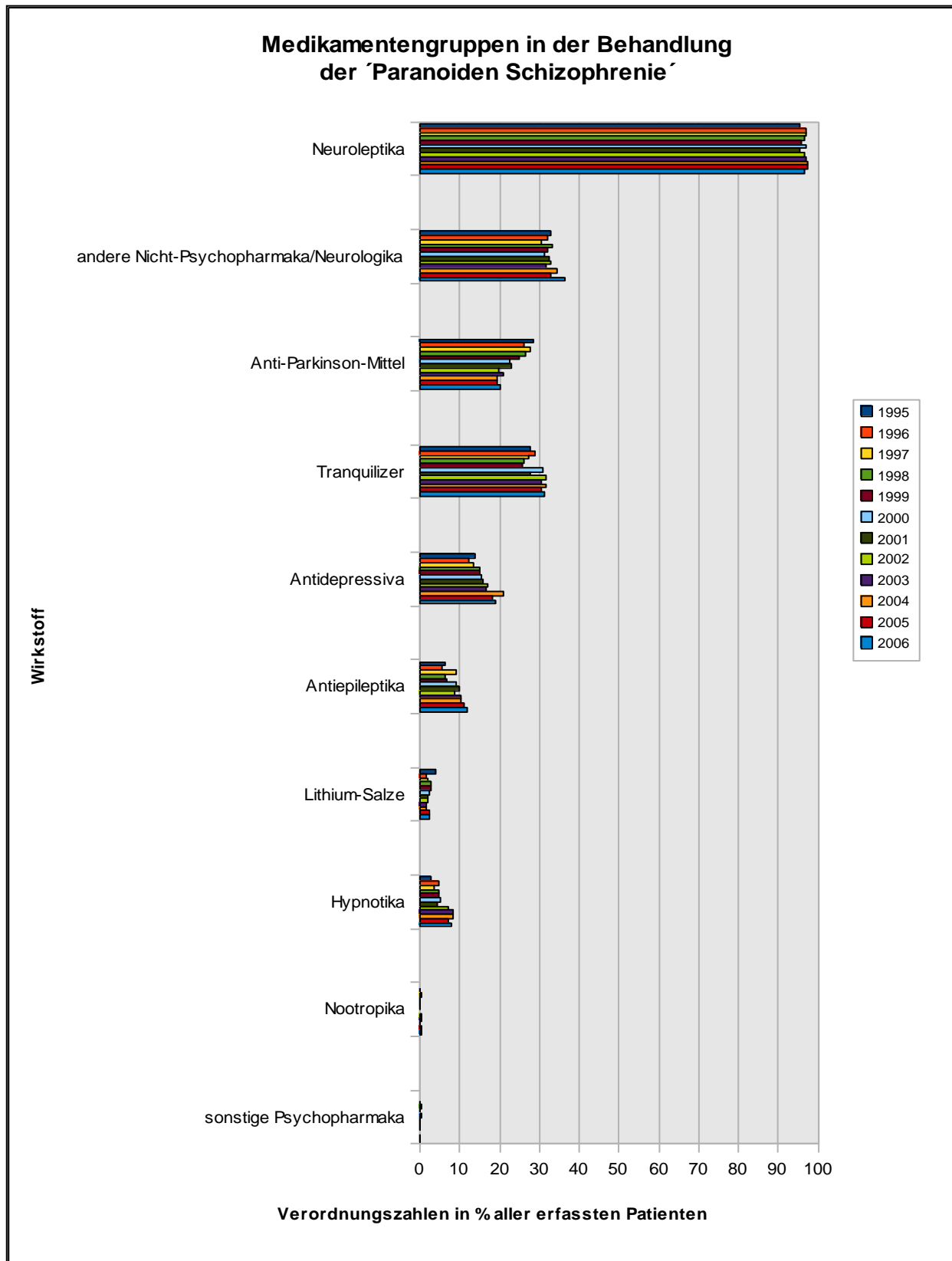
### Anzahl der Medikamente pro Patient



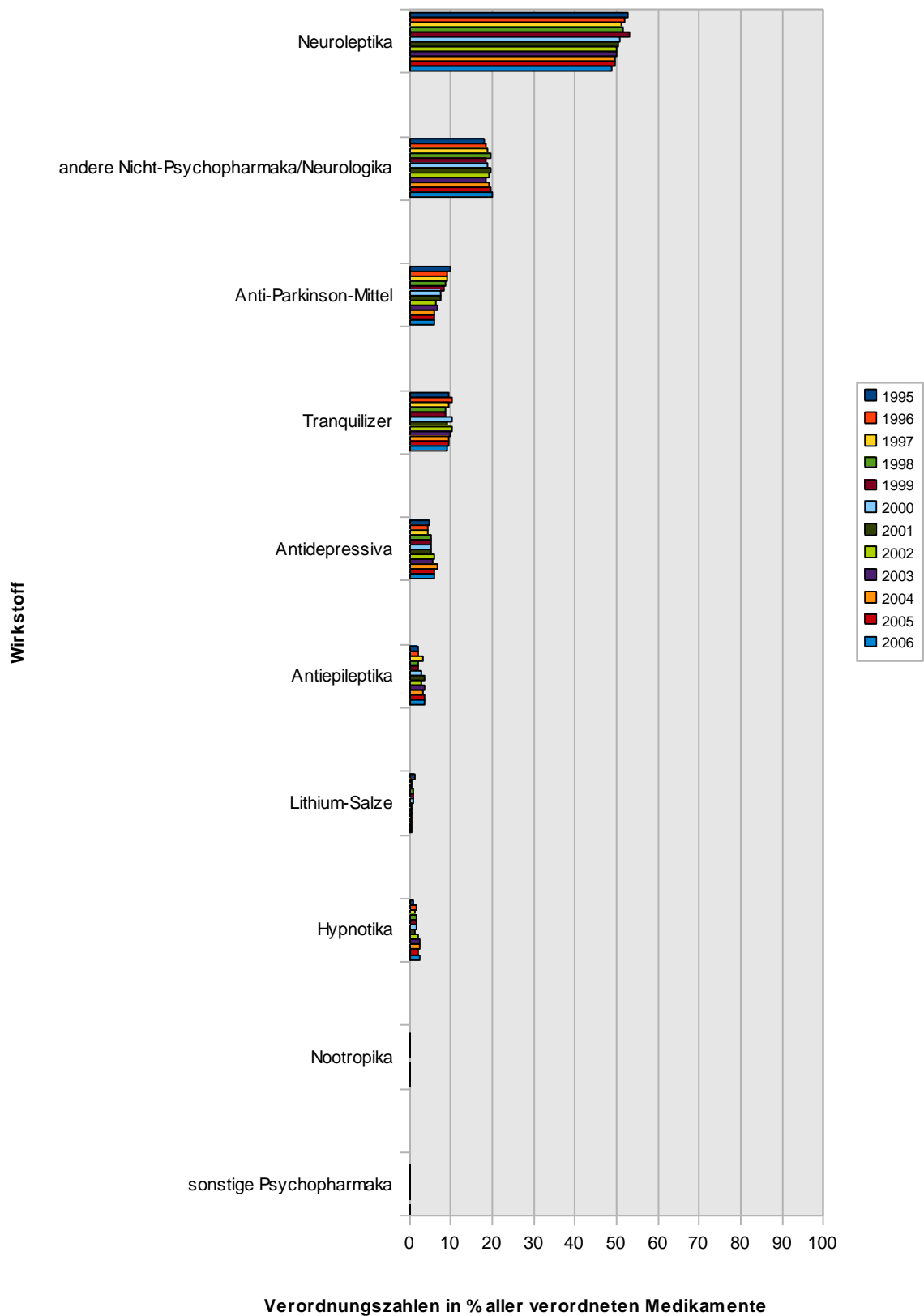
Anhand obiger Grafik erkennt man, dass die Anzahl an Medikamenten, die ein an 'Paranoider Schizophrenie' erkrankter Patient erhält, über den Zeitraum von 1995 bis 2006 ansteigt. Während im Jahr 1995 jedem Patienten im Durchschnitt knapp 3,0 Medikamente verabreicht wurden, bekam im Jahr 2006 jeder Patient durchschnittlich über 3,4 Medikamente. Hierbei ist der deutlichste Anstieg von ca. 0,2 Medikamenten/Patient im Jahr 2004 zu beobachten.

### 3.4.2.2 Art der verordneten Medikamente

#### 3.4.2.2.1 Medikamentengruppen



# Medikamentengruppen in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'



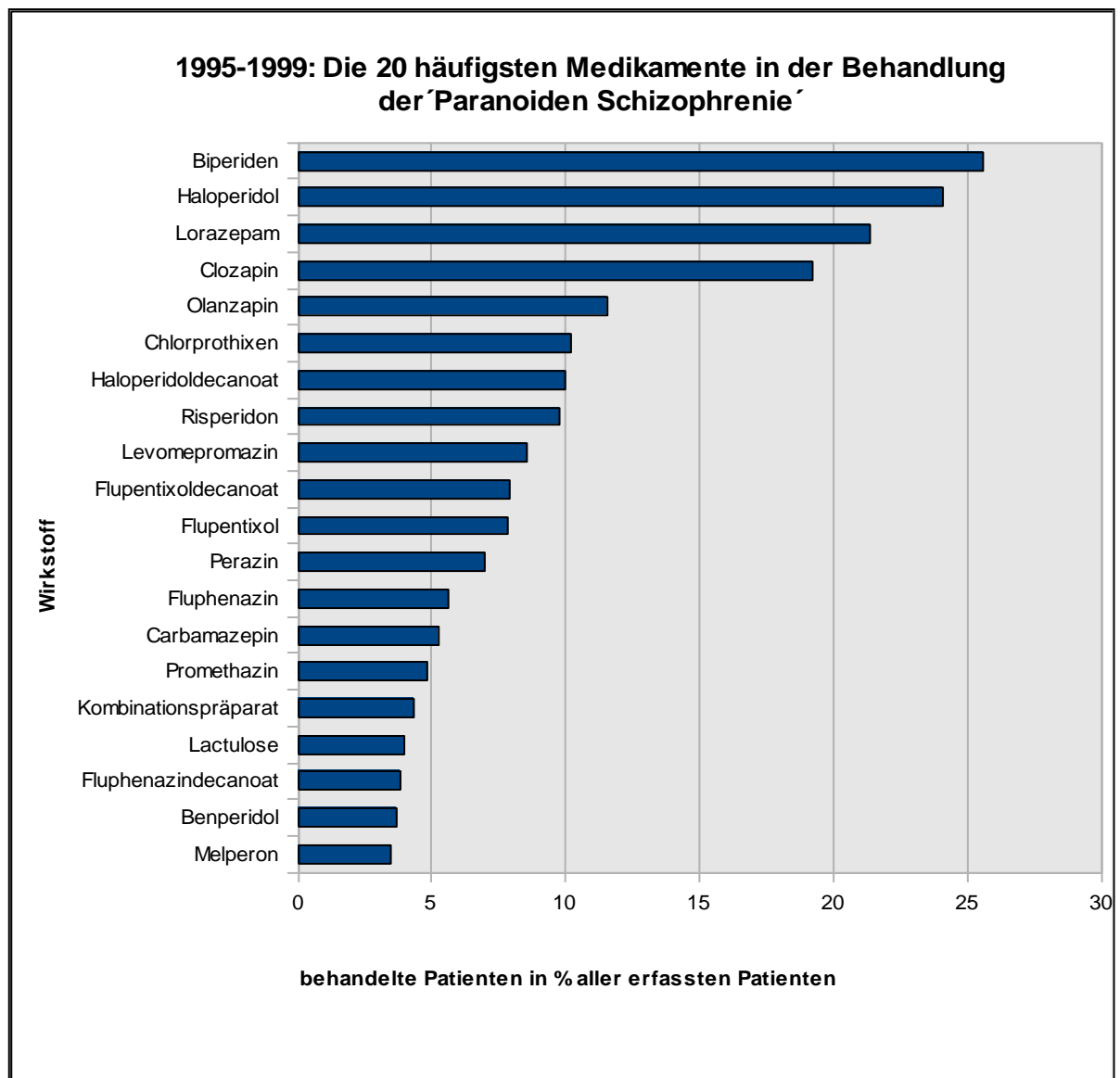
Die Medikamente zur Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie' lassen sich grob in Psychopharmaka und Nicht-Psychopharmaka unterteilen. Bei den Psychopharmaka wird weiter zwischen NL, Antiparkinsonmitteln (APM), Tranquilizern, AD, AEP, Lithium-Salzen, Hypnotika, Nootropika und sonstigen Psychopharmaka unterschieden.

Die Unterteilung der Nicht-Psychopharmaka würde an dieser Stelle zu weit führen, weshalb sie als eine Gruppe behandelt werden.

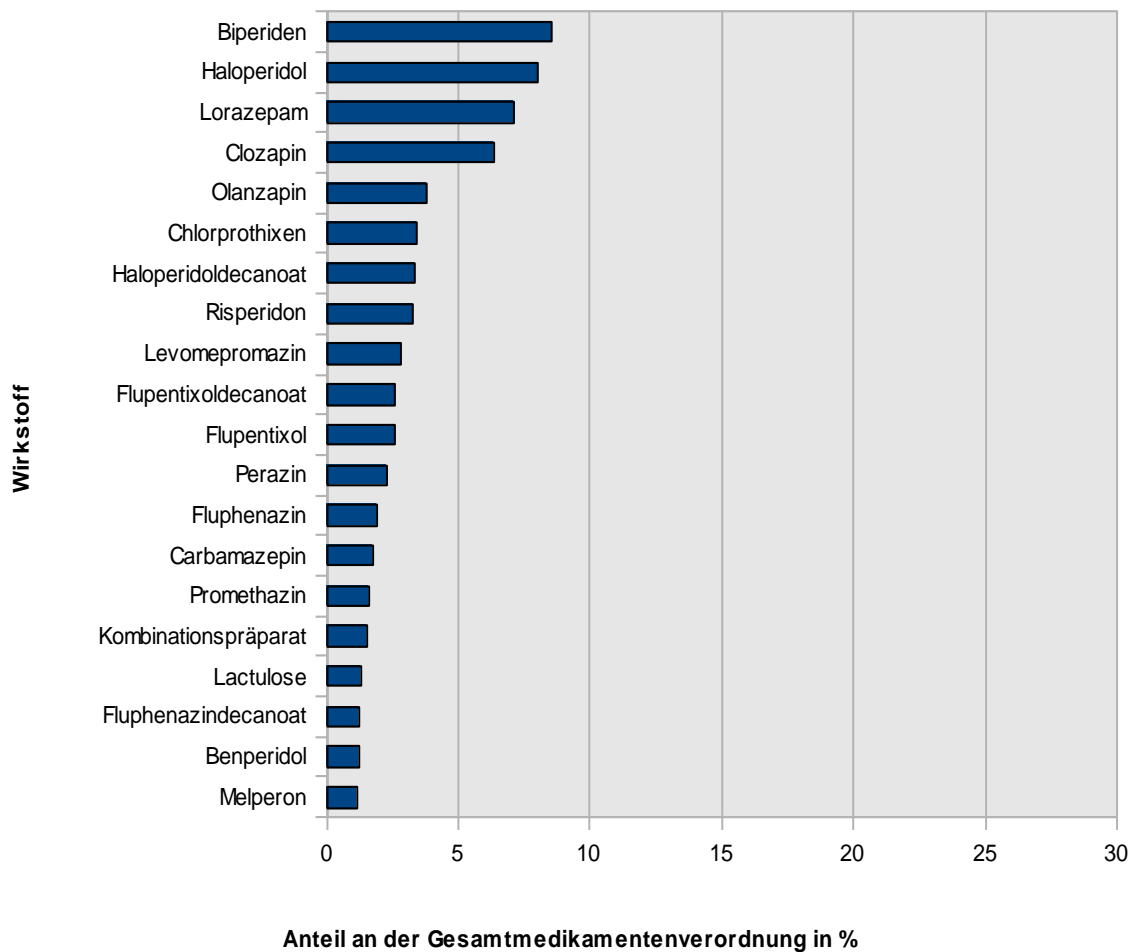
Die größte Bedeutung kommt der Gruppe der NL zu. Von 1995 bis 2006 wurden konstant über 95% der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' mit NL behandelt. An der Summe aller verordneten Medikamente machen NL über diesen Zeitraum die Hälfte aus. Knapp 40% aller Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' erhalten zusätzlich Nicht-Psychopharmaka, so dass diese bei ca. 20% aller verordneten Medikamente liegen. Die Verordnungszahlen für APM sind von ca. 30% der 295.3-Patienten im Jahr 1995 auf ca. 20% der F20.0-Patienten im Jahr 2006 gesunken. Demzufolge ist auch der Anteil der APM an der Gesamtmedikation kleiner geworden. Mit Tranquilizern wurden von 1995 bis 2006 ca. 30% der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' behandelt, was einem Anteil von knapp 10% an der Gesamtmedikamentenverordnung entspricht. AD haben in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie' an Bedeutung gewonnen. Während 1995 noch 14% der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' mit AD behandelt wurden, waren es 2006 knapp 20%. Dem entspricht ein Anteil von ca. 5% an der Gesamtmedikamentenverordnung. AEP weisen ebenfalls leicht ansteigende Verordnungszahlen auf. Im Jahr 2006 wurden über 10% der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' mit AEP behandelt, so dass diese Gruppe 5% aller verordneten Medikamente stellt. Lithium macht über den ganzen Zeitraum ca. 1% aller verordneten Medikamente aus. Bei den Hypnotika ist ein leichter Anstieg in den Verordnungszahlen zu verzeichnen. Im Jahr 2006 wurden knapp 10% der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' mit diesen Präparaten behandelt, was einem Anteil von knapp 3% aller verordneten Medikamente gleichkommt. Sehr geringe Bedeutung kommt den Gruppen

der Nootropika und sonstigen Psychopharmaka zu, die jeweils bei Verordnungszahlen unter 1% der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' bzw. aller verordneten Medikamente liegen.

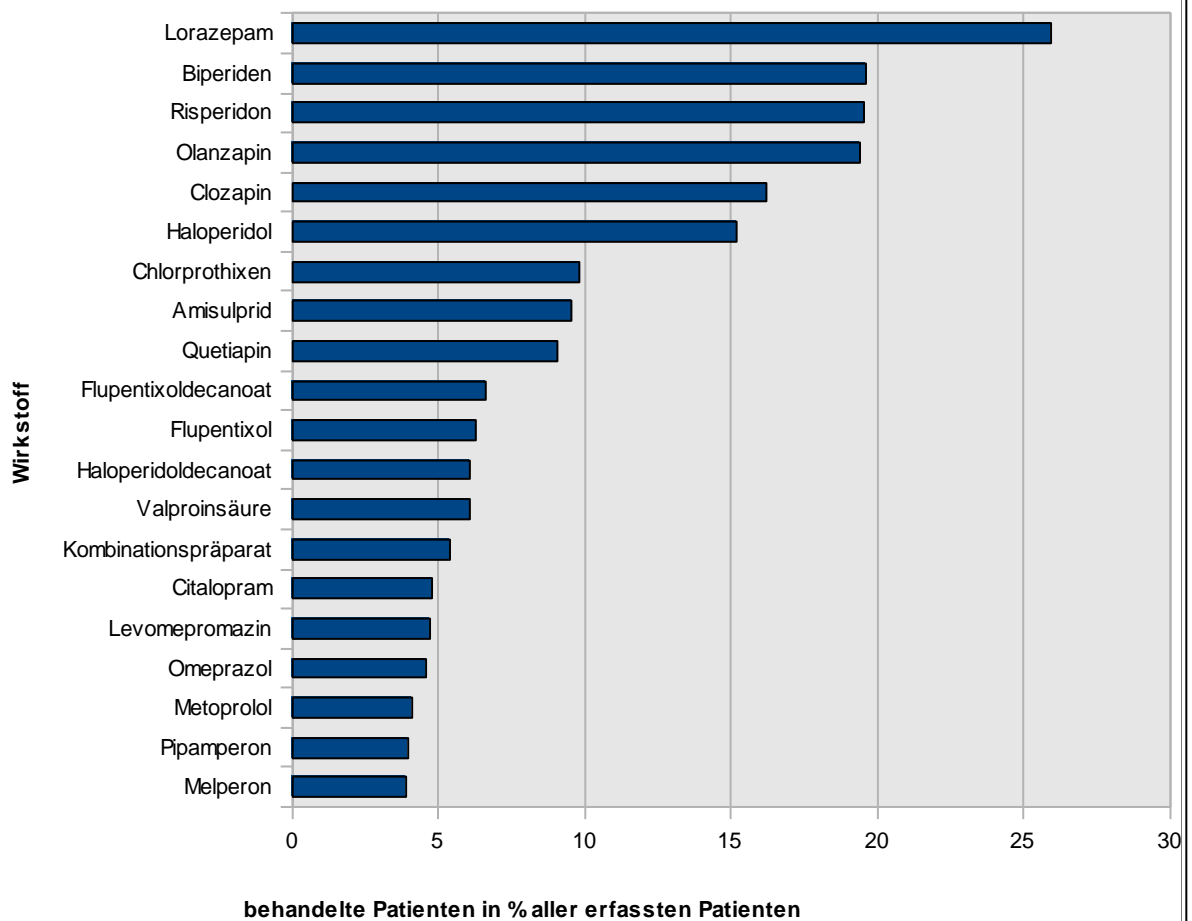
#### 3.4.2.2.2 Die 20 häufigsten Medikamente



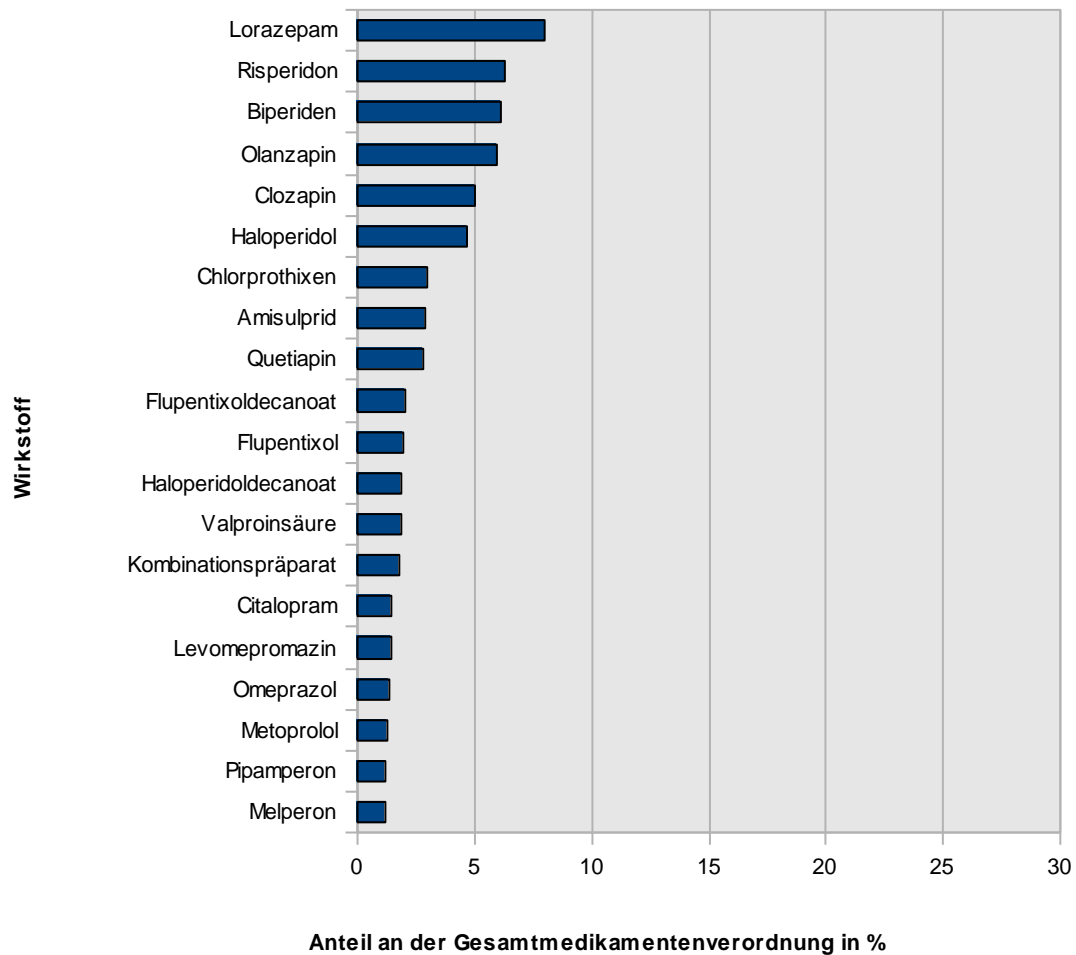
### 1995-1999: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'



### 2000-2006: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'



### 2000-2006: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'

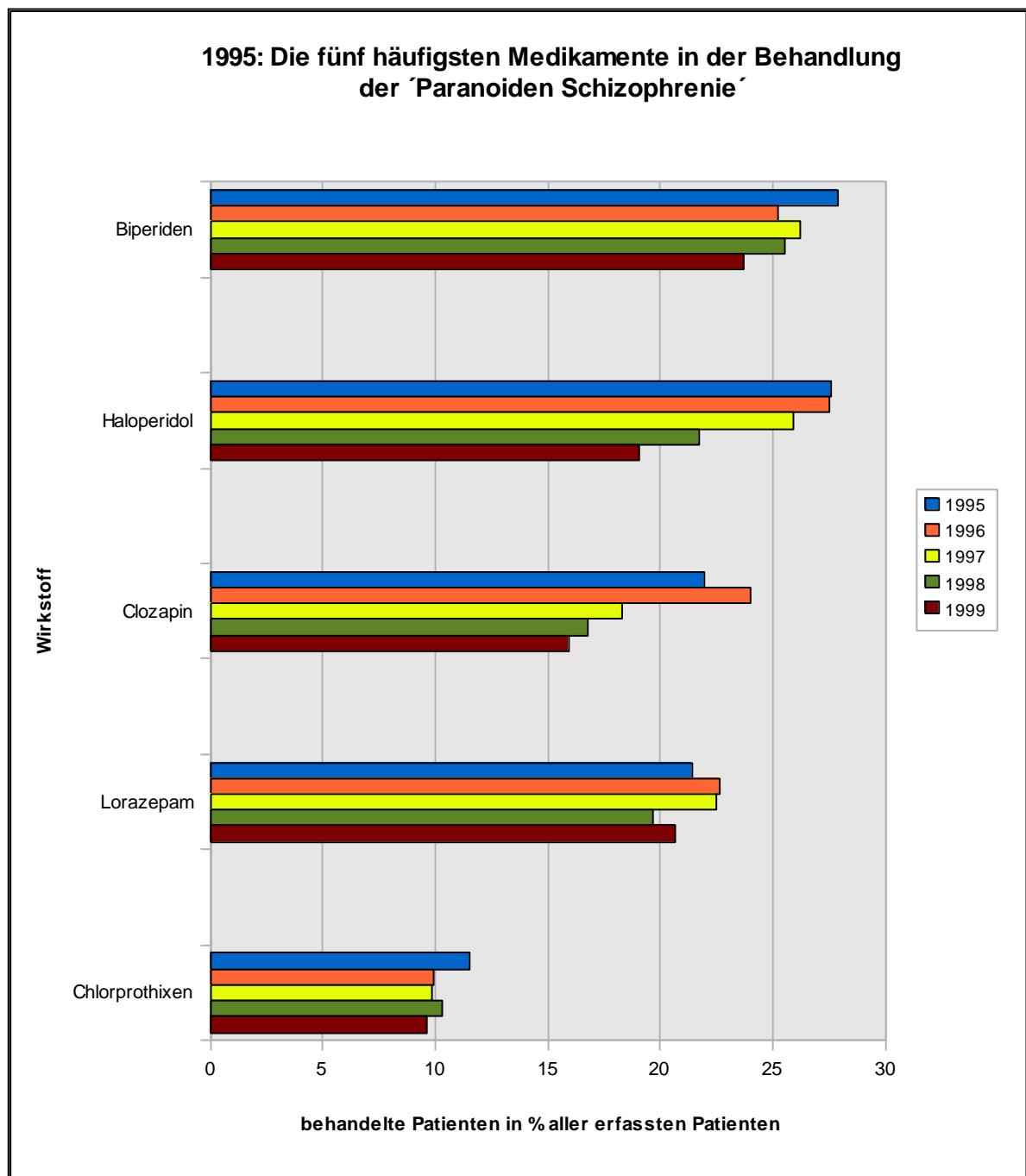




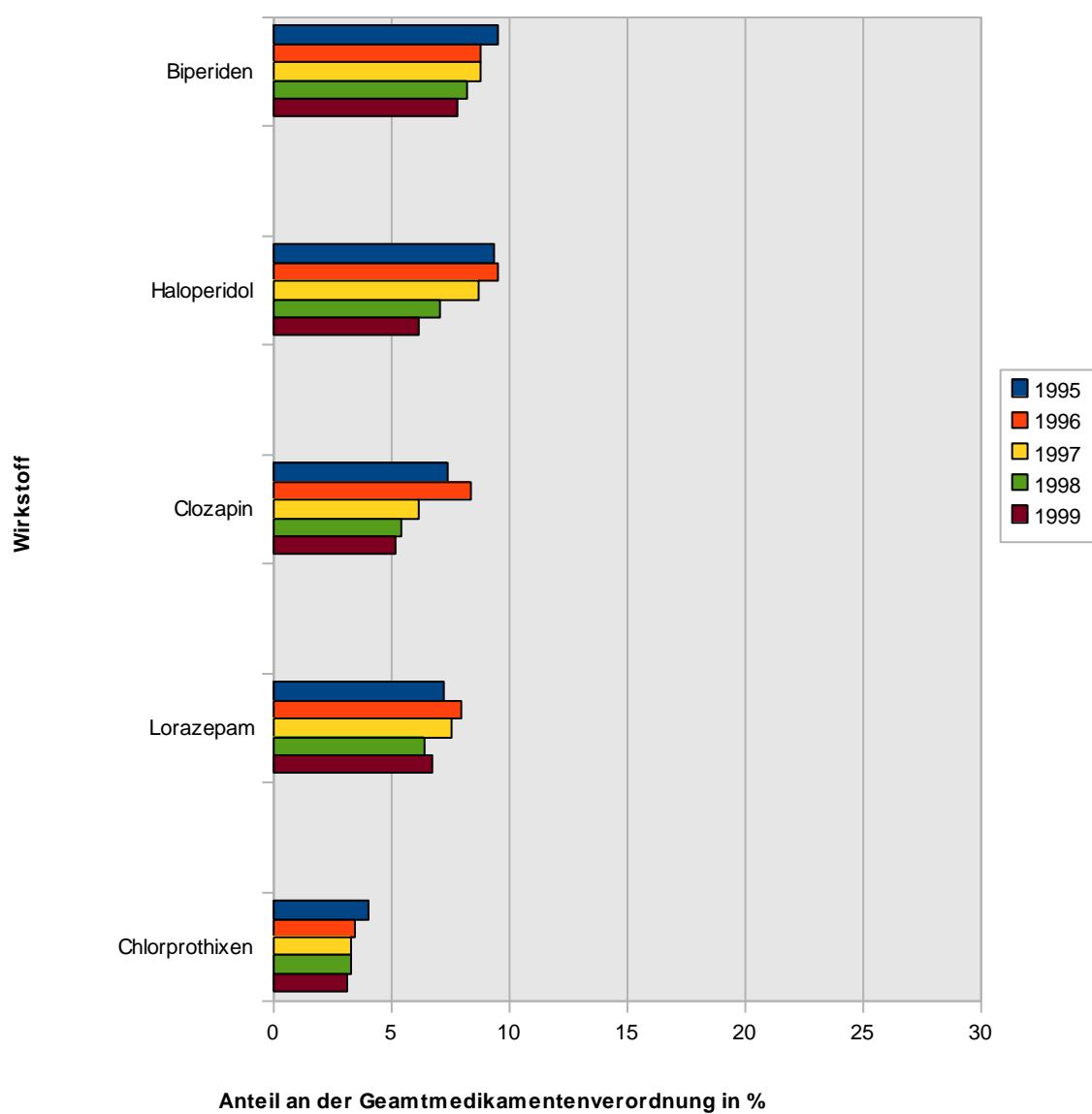
Unter den 20 häufigsten Medikamenten in der Therapie der 'Paranoiden Schizophrenie' findet sich von 2000 bis 2006 mit Lorazepam ein Benzodiazepin (BZD), das knapp 27% aller F20.0-Patienten verabreicht wurde, an erster Stelle. Im Zeitraum von 1995 bis 1999 bekamen nur 22% der 295.3-Patienten dieses Medikament. Dem entspricht ein Anteil von 8% an der Gesamtmedikamentenverordnung für den Zeitraum von 2000 bis 2006 bzw. ein Anteil von ca. 7,2% für die Jahre 1995 bis 1999. Zudem fällt auf, dass von 2000 bis 2006 in der Therapie der 'Paranoiden Schizophrenie' das Anticholinergikum Biperiden als Begleitmedikation bei einer neuroleptischen Therapie mit knapp 20% seltener eingesetzt wurde als noch im Zeitraum von 1995 bis 1999, wo es noch an über 25% der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' verabreicht wurde. Wenn man die ersten Balken beider Grafiken betrachtet, scheint die Therapie der 'Paranoiden Schizophrenie' breitbasiger geworden zu sein. Während im Zeitraum von 2000 bis 2006 sechs Medikamente die 15%-Schwelle überschreiten, sind dies von 1995 bis 1999 nur drei Medikamente.

Das Kombinationspräparat, das erste Internistikum in der Aufstellung der 20 häufigsten Medikamente in der Therapie der 'Paranoiden Schizophrenie', findet sich für den Zeitraum von 1995 bis 1999 an 16. Stelle, von 2000 bis 2006 sogar an 14. Position. Damit wurden von 1995 bis 1999 knapp 5% der 295.3-Patienten, von 2000 bis 2006 mehr als 5% der F20.0-Patienten behandelt. Dem entspricht jeweils ein Anteil von ca. 1,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung. Von 2000 bis 2006 wurde der Protonenpumpeninhibitor (PPI) Omeprazol 5%, der  $\beta$ -Blocker Metoprolol 4% der F20.0-Patienten verschrieben. Daraus ergibt sich für Omeprazol ein Anteil von ca. 1,4%, für Metoprolol ein Anteil von ca. 1,3% an der Gesamtmedikamentenverordnung. Im Zeitraum von 1995 bis 1999 bekamen 4% der 295.3-Patienten Lactulose, was einem Anteil von ca. 1,3% an der Gesamtmedikamentenverordnung gleichkommt.

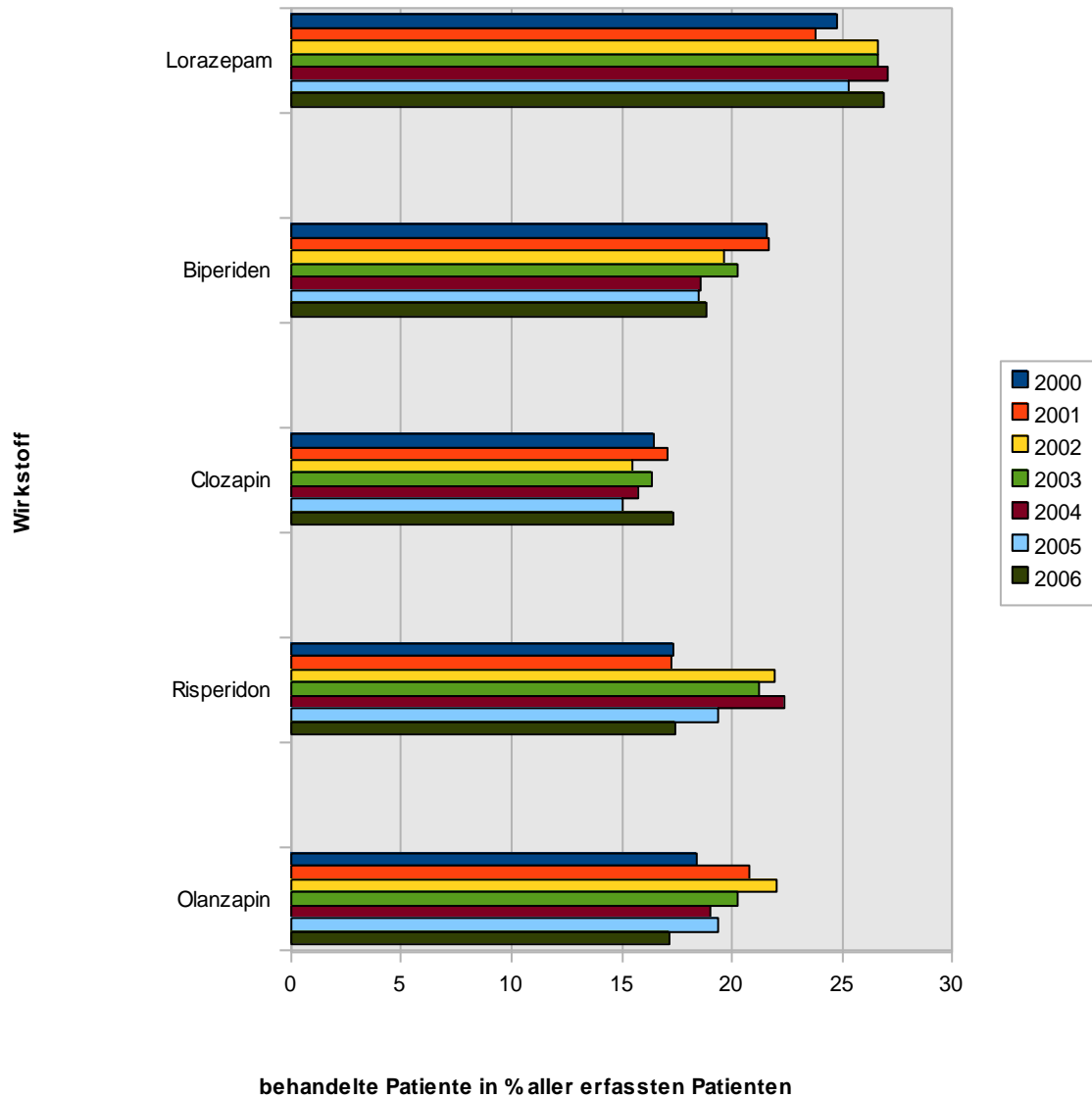
### 3.4.2.2.3 Die fünf häufigsten Medikamente im zeitlichen Verlauf



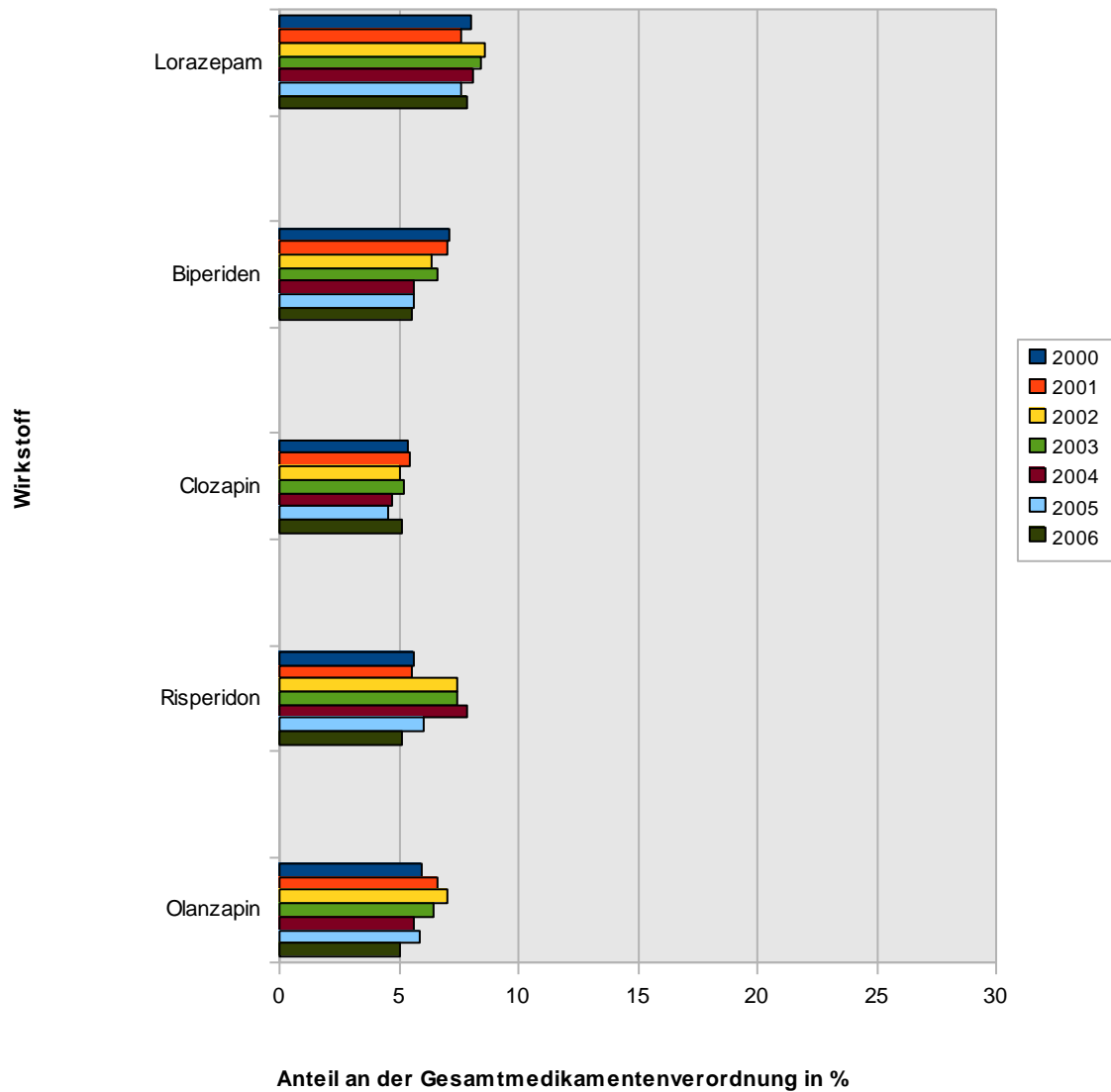
### 1995: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'



### 2006: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'



### 2006: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'



Unter den fünf häufigsten Medikamenten befinden sich sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 jeweils zwei Nicht-NL und drei NL.

Die beiden Nicht-NL sind das Anticholinergikum Biperiden und das BZD Lorazepam. Biperiden erhielten im Jahr 1995 28% der F20.0-Patienten, was einen Anteil von 9,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung zur Folge hat. Damit stellte Biperiden das am häufigsten verordnete Medikament im Jahr 1995 dar. Bis zum Jahr 2006 gingen die Verordnungszahlen von Biperiden auf 19% der F20.0-Patienten zurück, was Platz zwei in obiger Auflistung bedeutet und mit einem Beitrag von 5,5% zur Gesamtmedikamentenverordnung einhergeht.

Von 1995 bis 2006 kletterte Lorazepam von Rang vier auf Platz eins obiger Aufstellungen. Die Verordnungshäufigkeit dieses Präparates nahm von 22% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' im Jahr 1995 - trotz zwischenzeitlicher Rückgänge in den Jahren 1998 und 1999 - auf 27% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' im Jahr 2006 zu. Diesem Wert entspricht ein Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung von jeweils ca. 7,5%.

Darüber hinaus finden sich im Jahr 1995 folgende NL:

Haloperidol wurde im Jahr 1995 28% der F20.0-Patienten verordnet. Im Jahr 1999 bekamen nur noch 19% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' dieses NL. Somit machte Haloperidol im Jahr 1999 nur noch 6% der Gesamtmedikamentenverordnung aus.

Clozapin ist das einzige NL, das im Jahr 1995 und im Jahr 2006 unter den fünf häufigsten Medikamenten zu finden ist, wobei es jeweils den dritten Rang belegt. Hierfür waren im Jahr 1995 Verordnungszahlen von 22% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' nötig, was einem Anteil von 7,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung gleichkommt. Seit dem Jahr 1997 ist ein deutlicher Rückgang der Verschreibungszahlen zu beobachten. Im Zeitraum von 1998 bis 2006 kam jeweils bei ca. 15% bis 17% der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' Clozapin zum Einsatz. Mit diesen Verordnungszahlen steuerte dieses Präparat nur 5% zu allen verordneten Medikamenten bei.

Im Jahr 1995 wurde zudem häufig mit Chlorprothixen therapiert. Die Verordnungshäufigkeit dieses NL sank von 12% im Jahr 1995 auf unter 10% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' im Jahr 1999 ab, womit dieses Medikament einen Beitrag von 4% bzw. über 3% zur Gesamtmedikamentenverordnung leistete.

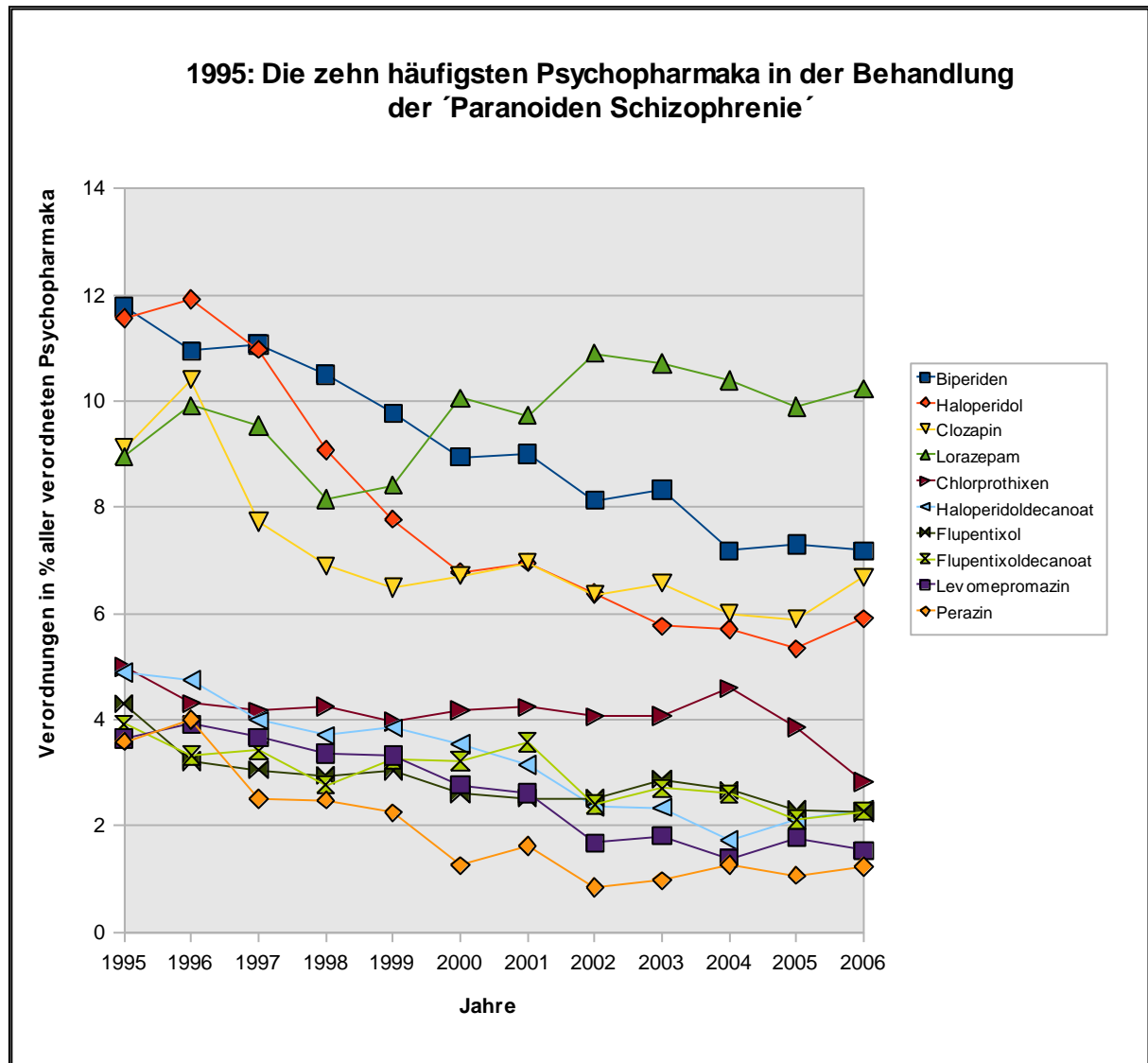
Im Jahr 2006 waren überdies Risperidon und Olanzapin unter den fünf häufigsten Medikamenten anzutreffen.

Mit Risperidon wurden im Jahr 2000 17% der F20.0-Patienten behandelt. In den Jahren 2002 bis 2004 nahmen mehr als 22% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' dieses NL ein. Daraufhin nahmen die Verschreibungszahlen von Risperidon wieder auf den Ausgangswert von 17% der F20.0-Patienten im Jahr 2006 ab. Damit belegte Risperidon im Jahr 2006 den vierten Rang obiger Grafik und erreichte einen Anteil von 5% an der Gesamtmedikamentenverordnung.

Die Verordnungszahlen von Olanzapin stiegen - von 18% der F20.0-Patienten im Jahr 2000 ausgehend – auf 22% der erfassten Patienten im Jahr 2002 an. Bis zum Jahr 2006 ging dieser Wert auf 17% der F20.0-Patienten zurück. Damit nimmt dieses Präparat Position fünf ein und repräsentiert 5% aller verordneten Medikamente.

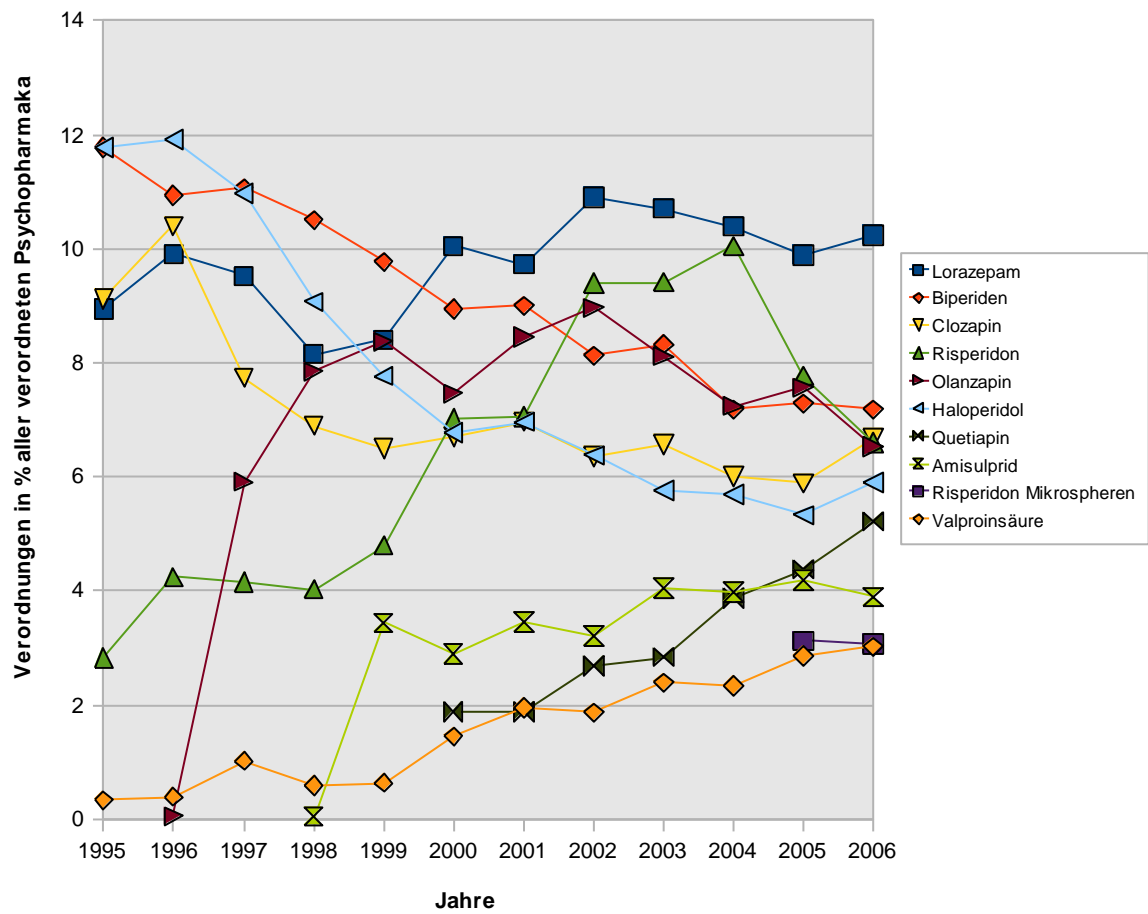
### 3.4.2.2.4 Die zehn häufigsten Vertreter einzelner Medikamentengruppen

#### 3.4.2.2.4.1 Die zehn häufigsten Psychopharmaka





### 2006: Die zehn häufigsten Psychopharmaka in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'



Da später ausführlich auf die NL-Therapie der 'Paranoiden Schizophrenie' eingegangen wird, sind hier nur die Nicht-NL unter den Psychopharmaka von Interesse:

In den Jahren 1995 und 2006 waren das Anticholinergikum Biperiden und das BZD Lorazepam unter den zehn häufigsten Psychopharmaka vertreten. Darüber hinaus zählte das Phasenprophylaktikum Valproinsäure im Jahr 2006 zu den zehn häufigsten Psychopharmaka.

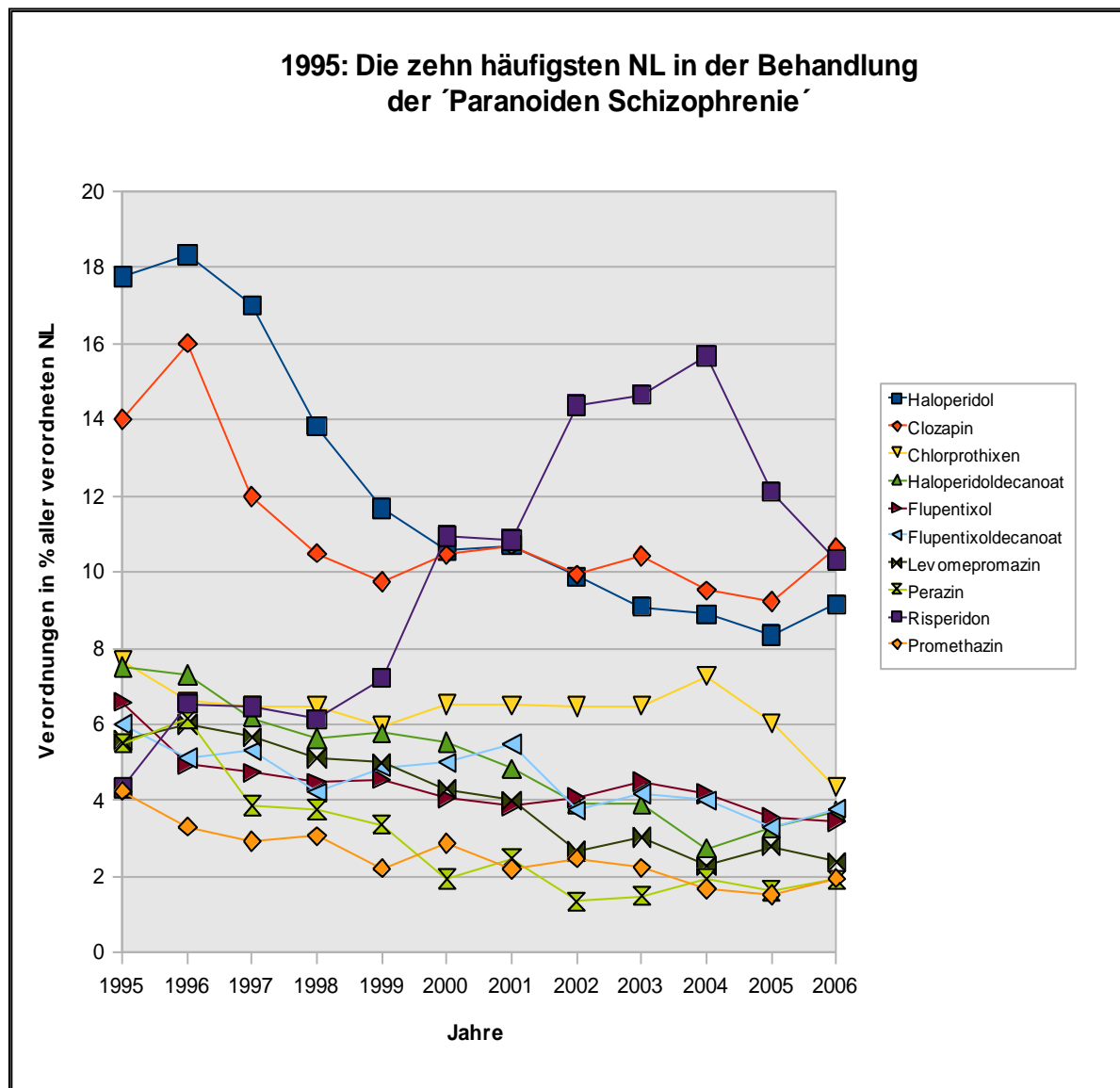
Im Jahr 1995 war Biperiden mit einem Anteil von 12% an allen verordneten Psychopharmaka das am häufigsten eingesetzte Psychopharmakon. Bis zum Jahr 2006 hat sich sein Marktanteil auf ca. 7% aller verordneten Psychopharmaka vermindert, was Rang zwei obiger Aufstellung entspricht.

Lorazepam machte im Jahr 1995 9% aller verordneten Psychopharmaka aus, womit es Rang vier obiger Auflistung einnimmt. In den Folgejahren zeigten die Verordnungszahlen dieses Präparates leichte Schwankungen zwischen 8% und 11% aller verordneten Psychopharmaka. Im Jahr 2006 konnte Lorazepam einen Marktanteil von über 10% aller verordneten Psychopharmaka für sich verbuchen. Damit ist Lorazepam das am häufigsten verschriebene Psychopharmakon im Jahr 2006.

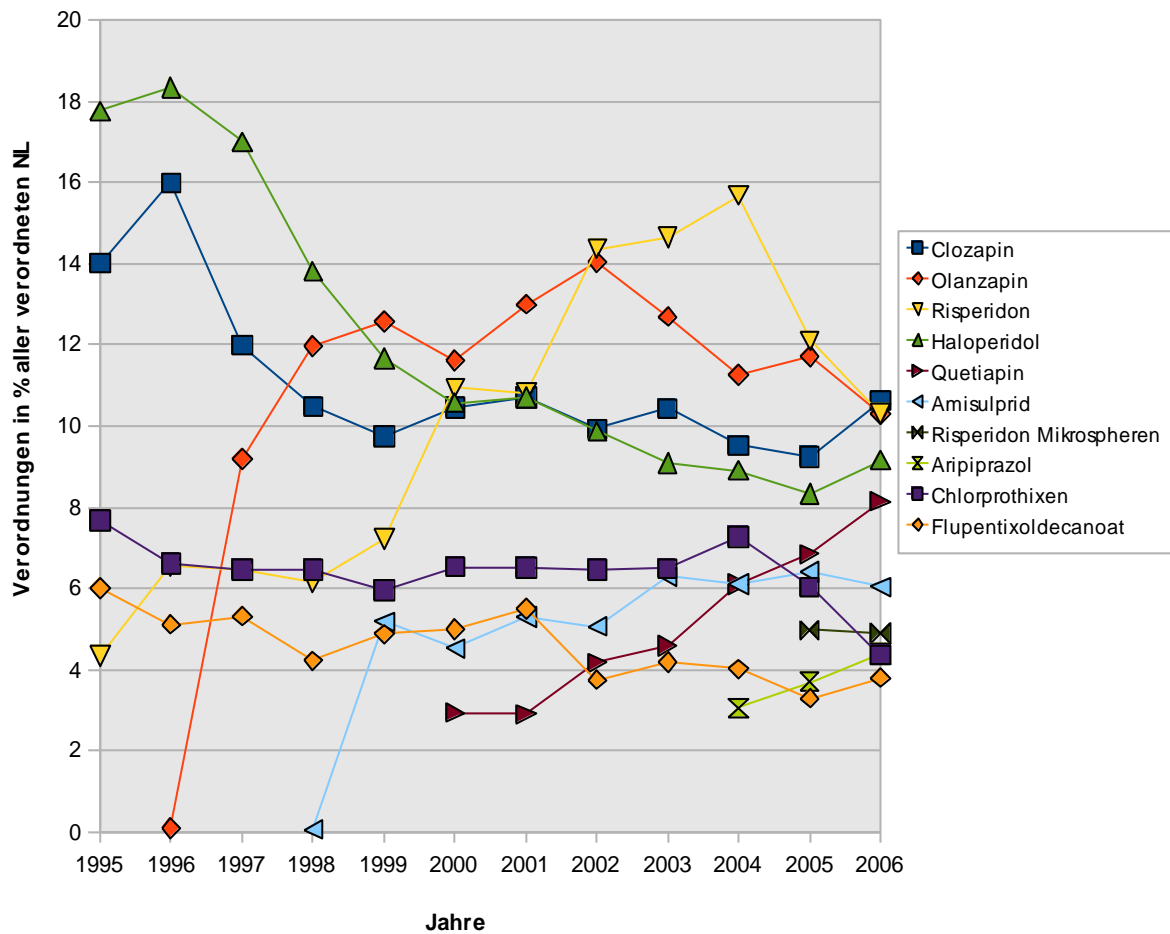
Bemerkenswert ist, dass im Jahr 2006 die ersten beiden Plätze der häufigsten Psychopharmaka von Nicht-NL eingenommen werden.

Im Jahr 2006 befindet sich mit Valproinsäure neben Biperiden und Lorazepam noch ein drittes Nicht-NL unter den zehn häufigsten Psychopharmaka. Die Verordnungszahlen der Valproinsäure machten im Jahr 1995 nur knapp 0,5% aller verordneten Psychopharmaka aus, stiegen dann aber bis zum Jahr 2006 auf ca. 3% aller verordneten Psychopharmaka an.

### 3.4.2.2.4.2 Die zehn häufigsten NL



### 2006: Die zehn häufigsten NL in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'



Es gibt fünf Übereinstimmungen zwischen den zehn häufigsten NL aus den Jahren 1995 und 2006. Diese NL sind Haloperidol, Clozapin, Chlorprothixen, Flupentixoldecanoat und Risperidon. Haloperidol war im Jahr 1995 mit ca. 18% aller eingesetzten NL das am häufigsten verordnete NL. Obwohl dessen Verordnungszahlen bis auf unter 12% aller verordneten NL absinken, bleibt Haloperidol bis zum Jahr 1999 an erster Stelle der Verordnungshäufigkeit. Im Zeitraum von 2000 bis 2006 wird Haloperidol mit einer schwankenden Häufigkeit von ca. 10% aller verordneten NL verschrieben, so dass es den dritten Rang einnimmt. Das Depotpräparat Haloperidoldecanoat nimmt über den gesamten Zeitraum ebenfalls in seiner Verordnungshäufigkeit von ca. 8% im Jahr 1995 auf 4% aller verabreichten NL im Jahr 2006 ab. Dementsprechend ist Haloperidoldecanoat, das im Jahr 1995 noch den vierten Rang belegte, im Jahr 2006 nicht mehr unter den zehn häufigsten NL anzutreffen. Clozapin ist über den Zeitraum von 1995 bis 2005 an zweiter Stelle der Häufigkeitsverteilung zu finden. Den höchsten Prozentwert hat es mit 16% aller verordneten NL im Jahr 1996 erreicht. Seitdem weisen die Prozentwerte eine absteigende Tendenz auf, stabilisierten sich jedoch seit 1999 bei ca. 10%. Im Jahr 2006 ist es sogar mit knappem Vorsprung vor Risperidon das am häufigsten verordnete NL mit einem Anteil von ca. 13% aller verordneten NL.

Risperidon, das erst im Jahr 1994 auf den Markt kam, lag 1995 mit 4% aller verordneten NL bereits an neunter Stelle der Häufigkeitsverteilung, stieg in den Folgejahren stetig an, so dass es 2004 mit ca. 16% aller verordneten NL seinen Höchstwert erzielte, der bis 2006 um vier Prozentpunkte absank. Im Jahr 2006 belegt Risperidon dennoch Position drei obiger Auflistung. Das entsprechende Depotpräparat Risperidon Mikrosphären wird seit 2005 mit einer Häufigkeit von 5% aller verordneten NL eingesetzt.

Von 1995 bis 2004 wurde Chlorprothixen mit konstanten Verordnungszahlen von ca. 7% aller verordneten NL eingesetzt. Danach sank seine Verordnungshäufigkeit bis zum Jahr 2006 auf

4% aller verschriebenen NL ab. Verglichen mit dem Jahr 1995, als Chlorprothixen den dritten Platz belegte, ist es im Jahr 2006 nur noch an neunter Stelle notiert.

Flupentixol, das Depotpräparat Flupentixoldecanoat, Levomepromazin und Perazin weisen ähnliche Kurvenverläufe im Zeitraum von 1995 bis 2006 auf. Sie sanken von jeweils ca. 6% im Jahr 1995 auf je ca. 2% bis 4% aller verordneten NL im Jahr 2006 ab.

Wenn man die Grafik der zehn häufigsten NL im Jahr 2006 über den gesamten Zeitraum betrachtet, ist von besonderem Interesse, wie sich die Verordnungskurven neuerer NL verhalten.

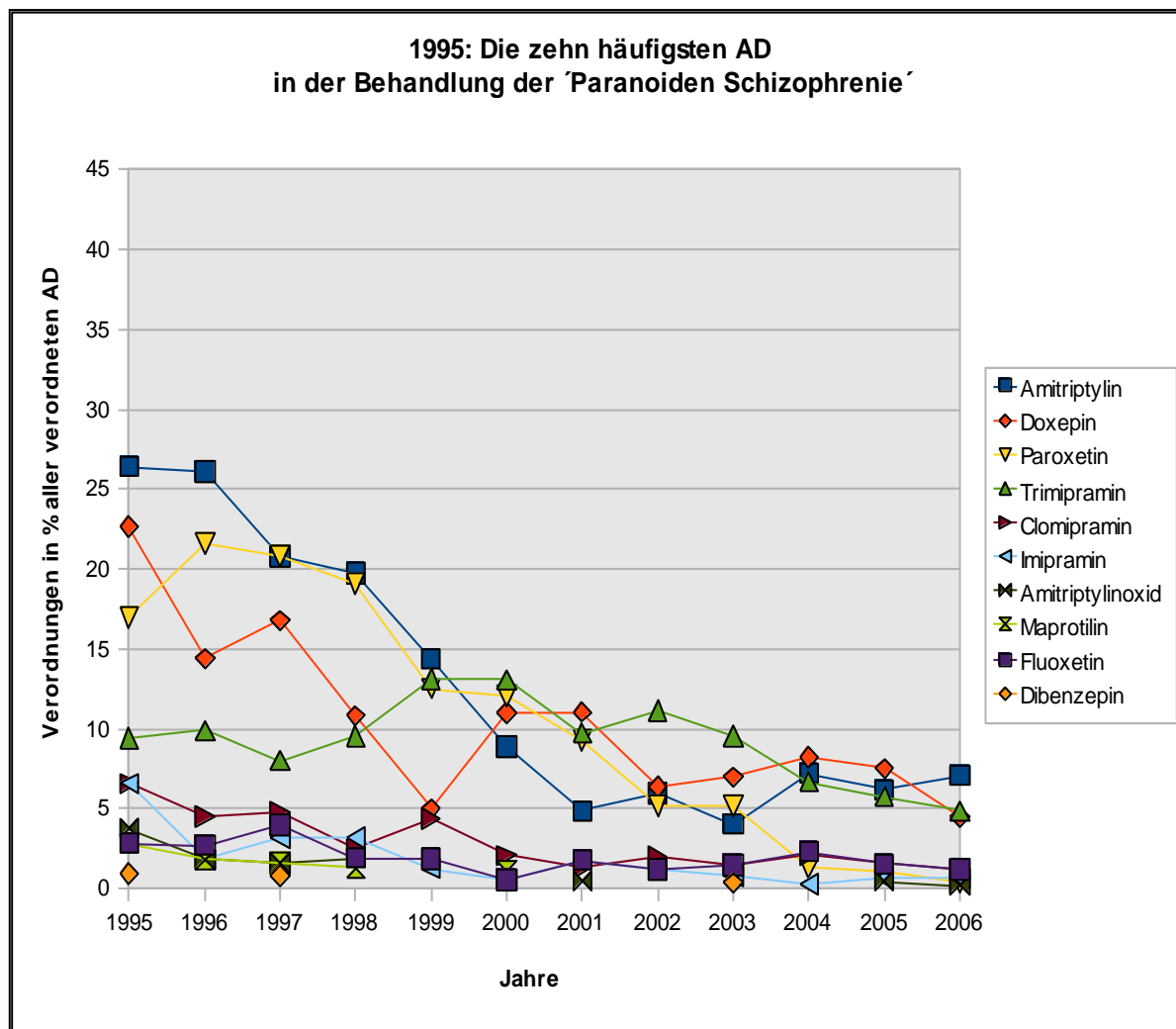
Olanzapin, das im Jahr 1996 auf den Markt kam, steigerte seinen Marktanteil innerhalb eines Jahres von unter 1% aller verordneten NL auf bemerkenswerte 9% aller verordneten NL im Jahr 1997. In den folgenden Jahren bis 2002 wurde Olanzapin sogar mit einer ansteigenden Häufigkeit von bis zu 14% aller eingesetzten NL im Jahr 2002 verschrieben. Bis zum Jahr 2006 geht der Marktanteil von Olanzapin auf 10% aller verordneten NL zurück.

Amisulprid tritt zum ersten Mal im Jahr 1998 – allerdings noch mit einer Verordnungshäufigkeit von weit unter 1% aller verordneten NL – in Erscheinung. Im Jahr 1999 kann Amisulprid bereits Verschreibungszahlen von ca. 5% aller verordneten NL verzeichnen, die bis zum Jahr 2006 kontinuierlich auf ca. 6% anwachsen.

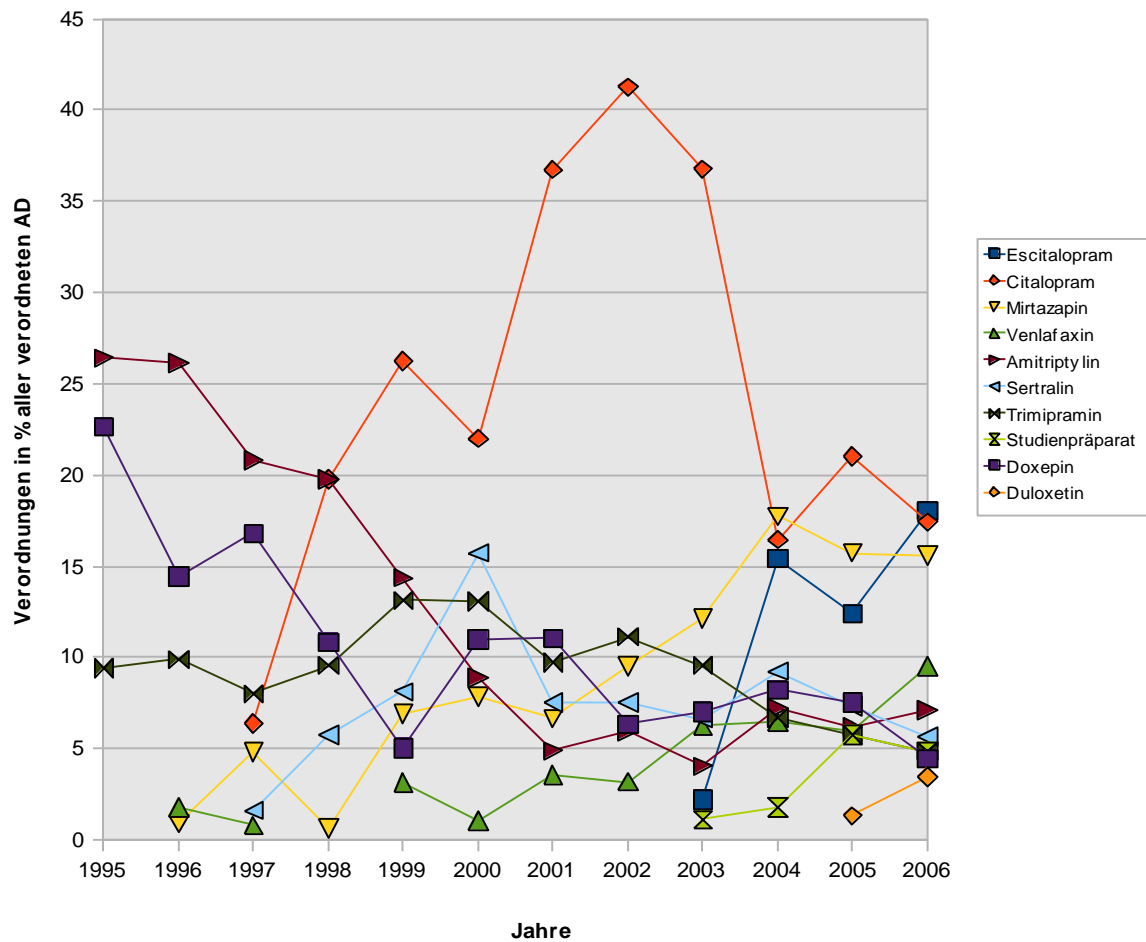
Das NL Quetiapin taucht in obiger Grafik erstmals im Jahr 2000 mit einem Anteil von 3% aller verordneten NL auf. Bis zum Jahr 2006 steigt dessen Häufigkeit kontinuierlich auf ca. 8% aller verordneten NL an.

Im Jahr 2004 ist die Verwendung von Aripiprazol mit einer Häufigkeit von ca. 3% aller verordneten NL erstmals beschrieben. Diese nimmt bis 2006 kontinuierlich auf ca. 5% aller verordneten NL zu.

### 3.4.2.2.4.3 Die zehn häufigsten AD



### 2006: Die zehn häufigsten AD in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'





Die beiden obigen Grafiken zeigen die zehn häufigsten AD in den Jahren 1995 bzw. 2006 in der Therapie der 'Paranoiden Schizophrenie' und ihre jeweilige Entwicklung über den Zeitraum von 1995 bis 2006. Beim Vergleich der Grafiken aus den Jahren 1995 und 2006 fällt auf, dass genau drei AD sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 zu den zehn häufigsten zählen. Diese sind Amitriptylin, Doxepin und Trimipramin.

Amitriptylin war im Jahr 1995 mit ca. 27% aller verordneten AD noch das am häufigsten eingesetzte AD. Seit 1997 gingen jedoch die Verordnungszahlen dieses Medikamentes stark zurück, so dass sie bis zum Jahr 2001 relativ kontinuierlich auf 5% aller verordneten AD abgesunken sind. Bis zum Jahr 2006 hat Amitriptylin wieder einen Marktanteil von ca. 7% aller verordneten AD erreicht, nachdem es zwischenzeitlich im Jahr 2003 bereits die 5%-Schwelle unterschritten hatte.

An Position zwei der am häufigsten eingesetzten AD lag im Jahr 1995 mit ca. 23% Doxepin, dessen Marktanteil bereits ein Jahr später, 1996, auf unter 15% aller verordneten AD sank, um danach - nach kurzfristig ansteigenden Werten - auf 5% aller verordneten AD im Jahr 1999 abzusinken. In der aktuellen Entwicklung bis zum Jahr 2006 weist Doxepin einen Marktanteil von 5% bis 8% aller verordneten AD auf.

Trimipramin wurde im Jahr 1995 mit einer Häufigkeit von 10% aller verordneten AD eingesetzt. In den Jahren 1999 und 2000 machte es sogar ca. 13% aller verordneten AD aus. Danach setzte jedoch eine Abwärtsentwicklung ein, so dass Trimipramin im Jahr 2006 noch mit einer Häufigkeit von 5% aller verordneten AD eingesetzt wurde.

Den größten Bedeutungsverlust hat im Zeitraum von 1995 bis 2006 Paroxetin erlitten: Während es im Jahr 1995 noch mit ca. 17% aller verordneten AD an dritter Stelle lag, macht es im Jahr 2006 nur noch weniger als 1% aller verordneten AD aus.

Desweiteren ist bemerkenswert, dass Fluoxetin über den relativ langen Zeitraum von 1995 bis 2006 ziemlich konstante Prozentwerte von ca. 3% aller eingesetzten AD erreicht.

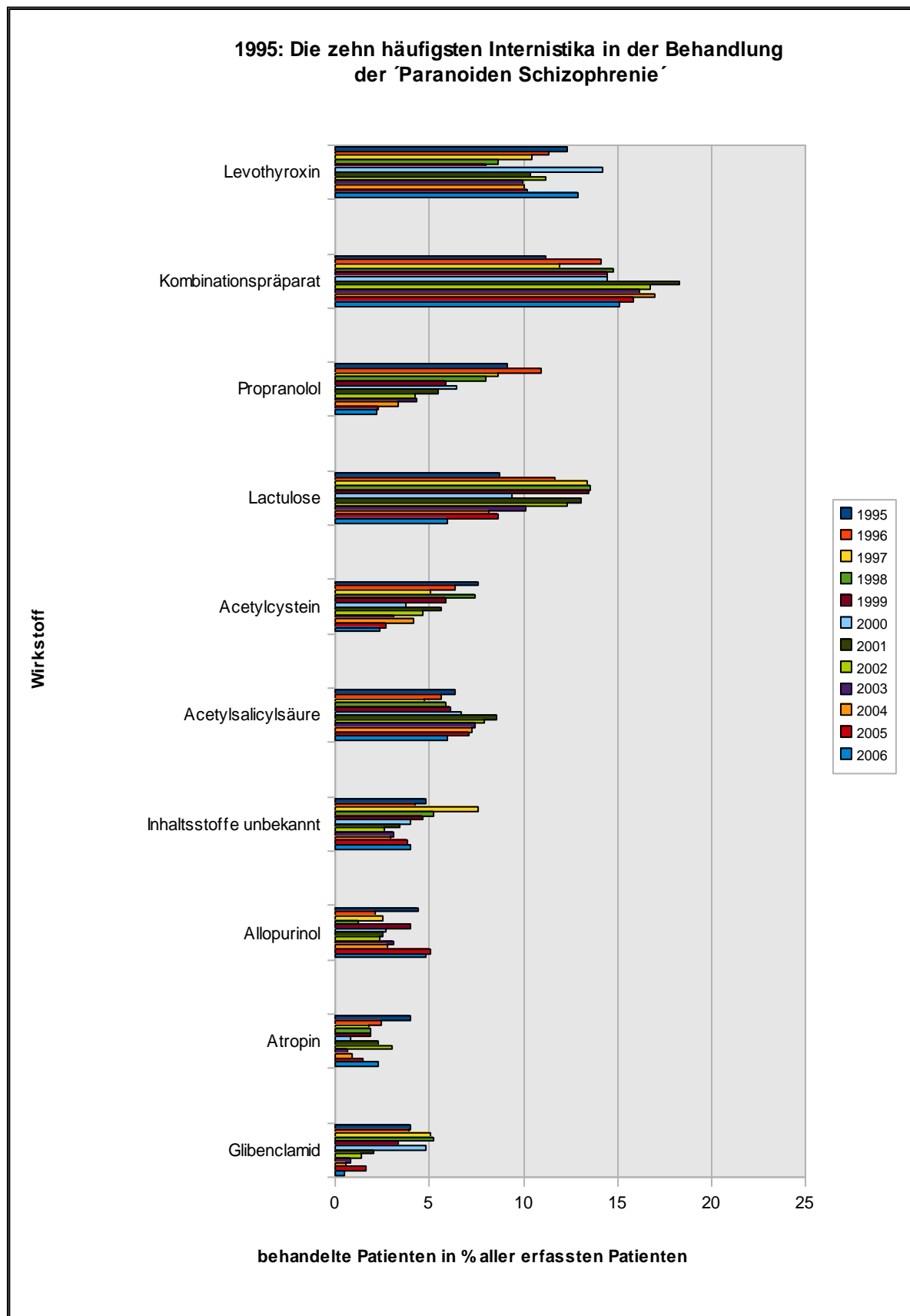
Clomipramin und Imipramin weisen ähnliche Kurven in der Verordnungshäufigkeit auf. Ausgehend von einer Verordnungshäufigkeit von ca. 7% aller verordneten AD im Jahr 1995, bewegen sich beide bei Häufigkeiten von unter 5% aller verordneten AD bis zum Jahr 2006.

Wenn man obige Grafik zu den zehn häufigsten AD im Jahr 2006 betrachtet, fällt auf, dass ein Medikament zwischenzeitlich den Markt extrem dominiert. Dieses AD ist Citalopram, das im Jahr 2002 einen Marktanteil von über 40% aller verordneten AD erreicht hat. Ab dem Jahr 2004 wurde Citalopram allerdings deutlich seltener verschrieben, da das neuere AD Escitalopram, das Citalopram sehr ähnlich ist, im Jahr 2003 auf den Markt kam. Die aktuellen Zahlen aus dem Jahr 2006 zeigen, dass Escitalopram und Citalopram ungefähr mit gleicher Häufigkeit von jeweils ca. 17% aller verordneten AD eingesetzt werden.

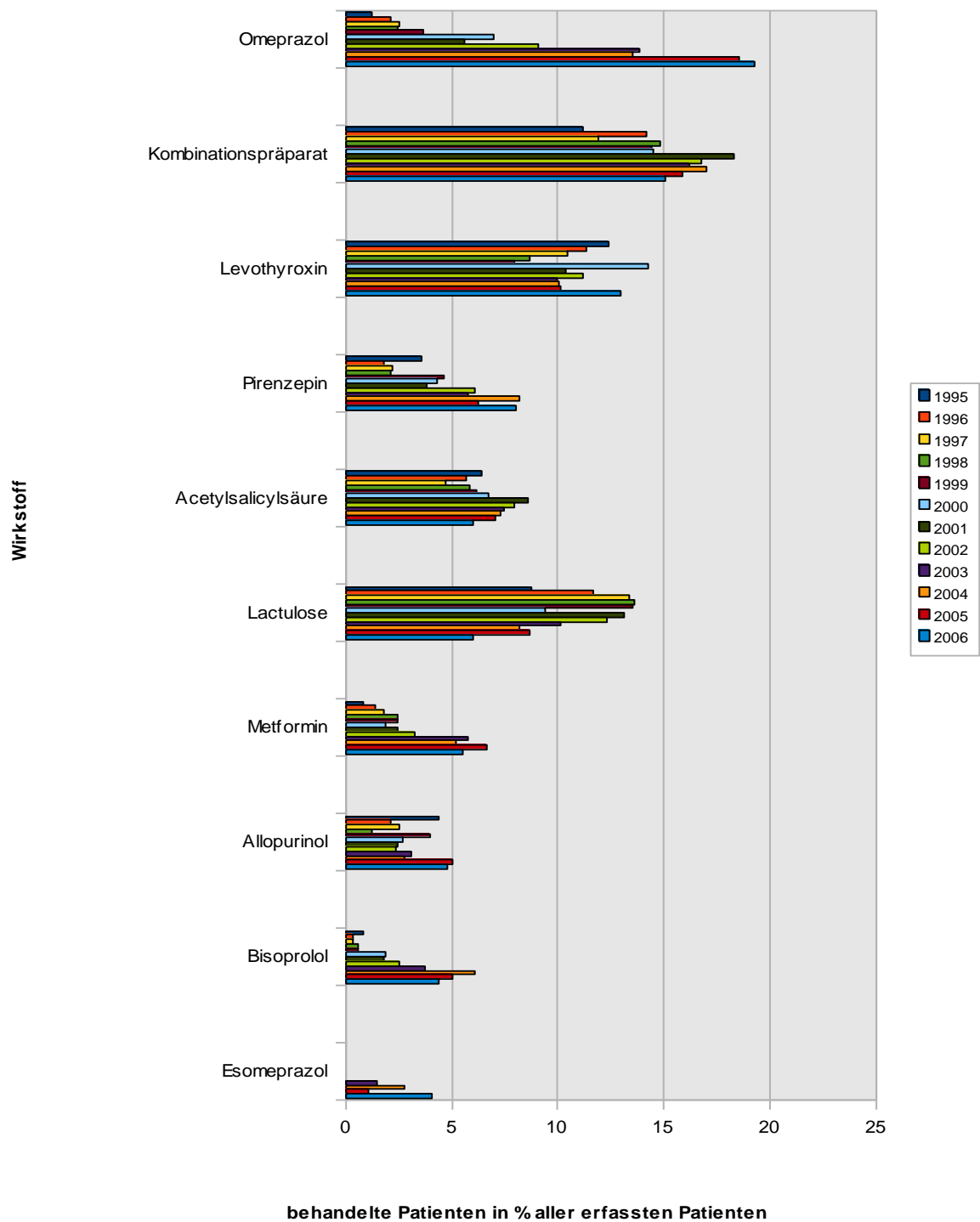
Mirtazapin befindet sich im Jahr 2006 mit einem Marktanteil von ca. 15% aller verordneten Medikamente an dritter Stelle. Die Verordnungshäufigkeit dieses AD stieg - von ca. 1% aller verordneten AD ausgehend - seit dem Jahr 1996 langsam an.

An vierter Position im Jahr 2006 befindet sich Venlafaxin mit knapp 10% aller eingesetzten AD, was den höchsten Prozentwert dieses AD im Beobachtungszeitraum darstellt.

### 3.4.2.2.4.4 Die zehn häufigsten Internistika



### 2006: Die zehn häufigsten Internistika in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'



Unter den zehn häufigsten Internistika aus den Jahren 1995 und 2006 finden sich fünf Übereinstimmungen. Diese sind Levothyroxin, Kombinationspräparat, Lactulose, Acetylsalicylsäure und Allopurinol.

Während das Schilddrüsenhormon Levothyroxin im Jahr 1995 noch das häufigste Internistikum war, lag es im Jahr 2006 nur noch an dritter Stelle, wobei es je ca. 13% aller Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' verabreicht wurde. Wenn man den Gesamtzeitraum von 1995 bis 2006 betrachtet, fällt auf, dass die Verordnungshäufigkeiten von Levothyroxin stark schwanken.

Das Kombinationspräparat liegt sowohl im Jahr 1995 mit ca. 11% aller erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' als auch im Jahr 2006 mit ca. 15% aller erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' an zweiter Stelle der Verordnungshäufigkeit.

Das Laxantium Lactulose ging in der Verordnungshäufigkeit von 9% der 295.3-Patienten im Jahr 1995 auf 6% der F20.0-Patienten im Jahr 2006 zurück.

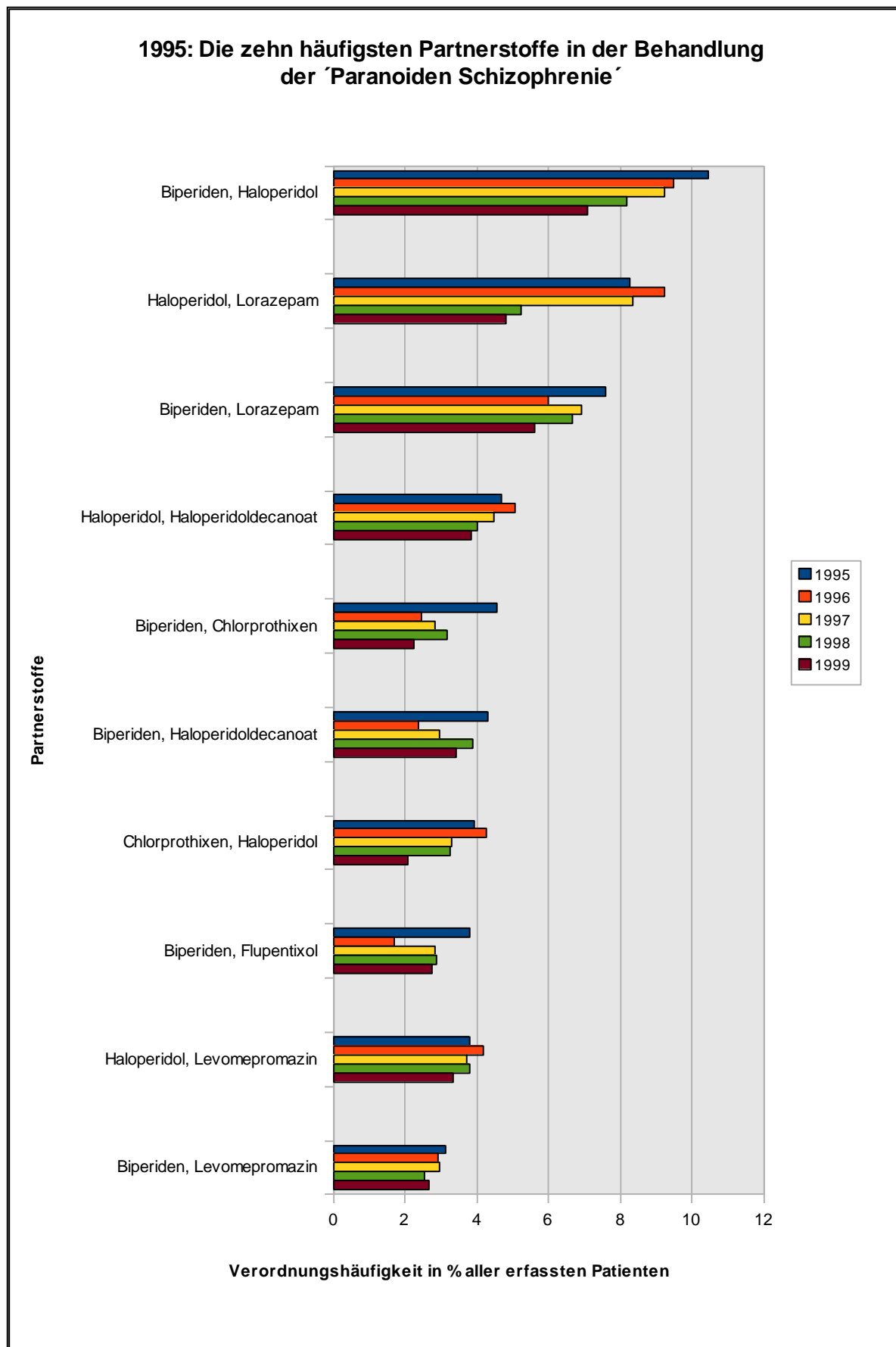
Der Cyclooxygenase (COX)-Hemmer Acetylsalicylsäure wurde sowohl 1995 als auch 2006 ca. 6% der erfassten Patienten mit Diagnose 295.3/F20.0 verabreicht.

Der Xanthinoxidase-Hemmer Allopurinol wurde in den Jahren 1995 und 2006 jeweils ca. 5% aller Patienten mit Diagnose 'Paranoide Schizophrenie' verordnet. Über den Gesamtzeitraum gesehen wurde Allopurinol jährlich nur ca. 3% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' verschrieben.

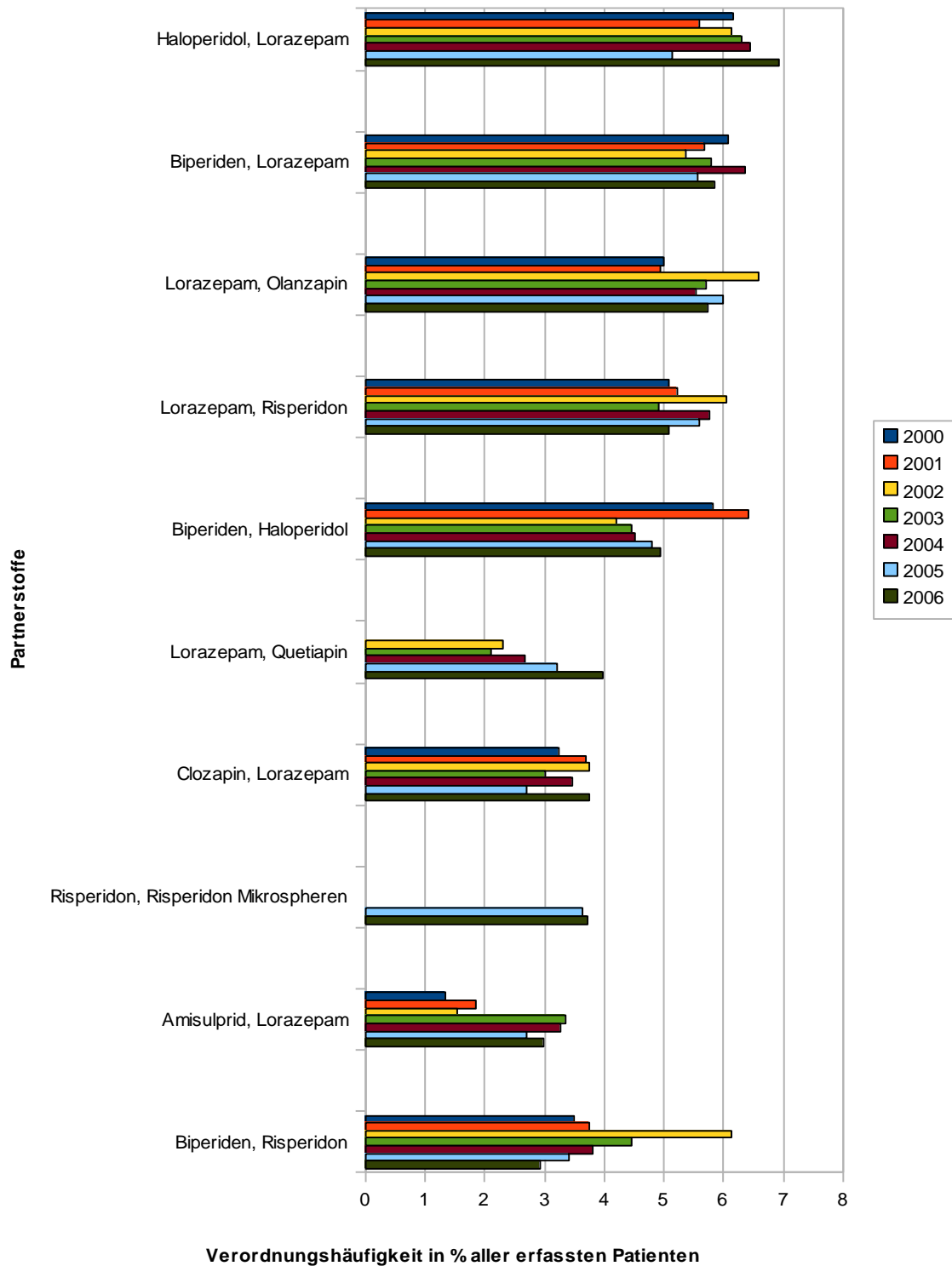
Neben oben beschriebenen Überschneidungen zwischen beiden Grafiken ist bemerkenswert, dass im Jahr 2006 die beiden PPI Omeprazol, das häufigste Internistikum und Esomeprazol sowie das Schleimhautprotektivum Pirenzepin sich unter den zehn häufigsten Internistika befinden. Zudem fällt auf, dass der Diabetesmedikation unter den Internistika im chronologischen Vergleich mehr Bedeutung zukommt. Während der Sulfonylharnstoff Glibenclamid im Jahr 1995 an zehnter Stelle lag, befand sich im Jahr 2006 das Biguanid Metformin an siebter Position der häufigsten Internistika.

Im Gegensatz dazu kommt  $\beta$ -Blockern im Jahr 2006 ein geringerer Stellenwert zu als noch 1995. Im Jahr 1995 war Propranolol, das 9% der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' verabreicht wurde, das dritthäufigste Internistikum. 2006 war Bisoprolol, das knapp 5% der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' verschrieben wurde, der am häufigsten eingesetzte  $\beta$ -Blocker. Allerdings liegt Bisoprolol nur auf Platz neun der zehn häufigsten Internistika.

### 3.4.2.2.5 Partnerstoffe



# 2006: Die zehn häufigsten Partnerstoffe in der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie'





Wenn man einen Vergleich zwischen den zehn häufigsten Medikamentenkombinationen aus den Jahren 1995 und 2006 anstellt, finden sich drei Übereinstimmungen: Diese Kombinationen sind Biperiden und Haloperidol, Haloperidol und Lorazepam, Biperiden und Lorazepam.

Im Jahr 1995 wurde die Kombination aus Biperiden und Haloperidol am häufigsten verabreicht. Ungefähr 10,5% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' wurden auf diese Weise behandelt. Die Verordnungszahlen dieser Kombination sinken bis zum Jahr 1999 kontinuierlich ab auf 7% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie'. Hierbei ist bemerkenswert, dass die Kombination Biperiden und Haloperidol trotz stark absinkender Verordnungszahlen an erster Stelle der Verordnungshäufigkeit bleibt. Daraus lässt sich schließen, dass die Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie' breitbasiger geworden ist. Die bis auf 4% eingebrochenen Verordnungszahlen im Jahr 2002 erholten sich in den Folgejahren, so dass die Kombination Biperiden und Haloperidol im Jahr 2006 wieder ca. 5% der F20.0-Patienten bekamen, was Platz fünf in obiger Auflistung bedeutet.

Die zweithäufigste Kombination im Jahr 1995, die über 8% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' verabreicht wurde, setzt sich aus Haloperidol und Lorazepam zusammen. Obwohl ihre Verordnungszahlen in den Jahren 1998 und 1999 auf ca. 5% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' zurückgingen, wurde diese Kombination im Jahr 2000 mit einem Anteil von 6% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' am häufigsten verordnet. Im Jahr 2006 erreichten diese Partnerstoffe Verordnungszahlen von knapp 7% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' nach nur 5% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' im Vorjahr. Haloperidol und Lorazepam sind somit die häufigste Medikamentenkombination im Jahr 2006.

Die Kombination aus Biperiden und Lorazepam befand sich im Jahr 1995 an dritter Stelle der häufigsten Medikamentenkombinationen, wobei sich ihre Verordnungshäufigkeit auf ca. 7,5% der 295.3-Patienten belief. Diese sank bis zum Jahr 1999 auf ca. 5,5% der erfassten Patienten

mit 'Paranoider Schizophrenie' ab. Seit dem Jahr 2000, liegen ihre Verordnungszahlen bei ca. 6% der F20.0-Patienten, womit diese Partnerstoffe den zweiten Rang der Verordnungshäufigkeit im Jahr 2006 erzielten.

Neben oben ausgeführten Übereinstimmungen zwischen beiden Grafiken waren im Jahr 1995 außerdem folgende Medikamentenkombinationen häufig:

Die Kombination aus Haloperidol und Haloperidoldecanoat, in obiger Grafik auf Platz vier liegend, ging von 5% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' im Jahr 1995 auf 4% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' im Jahr 1999 zurück.

Mit einer Verordnungshäufigkeit von 4,5% der 295.3-Patienten nehmen die Partnerstoffe Biperiden und Chlorprothixen im Jahr 1995 den fünften Platz obiger Auflistung ein. Von 1996 bis 1999 schwanken die Verordnungszahlen dieser Kombination zwischen 2% und 3% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie'.

An sechster Stelle der Verordnungshäufigkeit mit einem Anteil von über 4% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' ist im Jahr 1995 die Kombination aus Biperiden und Haloperidoldecanoat zu finden. Nach kurzfristigen Einbrüchen in der Verordnungshäufigkeit im Jahr 1996 auf 2% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' und im Jahr 2003 auf 1,5% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' nahmen die Werte jedoch wieder zu. So erreichte diese Kombination im Jahr 1999 eine Verordnungshäufigkeit von 3,5% der 295.3-Patienten.

Chlorprothixen und Haloperidol wurden im Jahr 1995 4% aller erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' verschrieben, so dass diese Kombination den siebten Rang der Verordnungshäufigkeit belegt. Bis zum Jahr 1999 gingen die Verordnungszahlen dieser Kombination auf 2% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' zurück.

Die Verschreibungszahlen von Biperiden und Flupentixol betrugen im Jahr 1995 knapp 4% der 295.3-Patienten, sanken dann im Jahr 1996 auf unter 2% ab, um sich von 1997 bis 1999 bei 3% aller erfasster Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' zu etablieren.

Die Partnerstoffe Haloperidol und Levomepromazin lagen von 1995 bis 1999 kontinuierlich bei knapp 4% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie'.

Auch die Kombination aus Biperiden und Levomepromazin wies im Zeitraum von 1995 bis 1999 relativ konstante Werte von ca. 3% aller erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' – allerdings mit leicht absinkender Tendenz – auf.

Im Jahr 2006 sind überdies weitere Kombinationen zu finden:

In den Jahren 2000 und 2001 wurde die Kombination aus Lorazepam und Olanzapin 5% der F20.0-Patienten verschrieben. Im Jahr 2002 stiegen die Verordnungszahlen auf über 6,5% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' an, um sich im Zeitraum bis 2006 bei ca. 6% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' zu stabilisieren, woraus Platz drei obiger Aufstellung resultiert.

Die Verordnungszahlen der Kombination aus Lorazepam und Risperidon lagen im Jahr 2000 bei 5% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' und schwankten in den Folgejahren bis 2006 zwischen Werten von 5% bis 6% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie'.

Lorazepam und Quetiapin stiegen in der Verordnungshäufigkeit von etwas mehr als 2% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' im Jahr 2002 ausgehend, bis auf 4% der F20.0-Patienten im Jahr 2006 an.

Die Verordnungshäufigkeit der Kombination Clozapin und Lorazepam lag von 2000 bis 2006 relativ konstant bei Werten von 3% bis 4% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie'.

Mit den Partnerstoffen Risperidon und Risperidon Mikrosphären wurden in den Jahren 2005 und 2006 jeweils fast 4% der F20.0-Patienten therapiert.

Während die Verschreibungszahlen der Kombination Amisulprid und Lorazepam von 2000 bis 2002 bei je ca. 1,5% der F20.0-Patienten lagen, wurden von 2003 bis 2006 jeweils

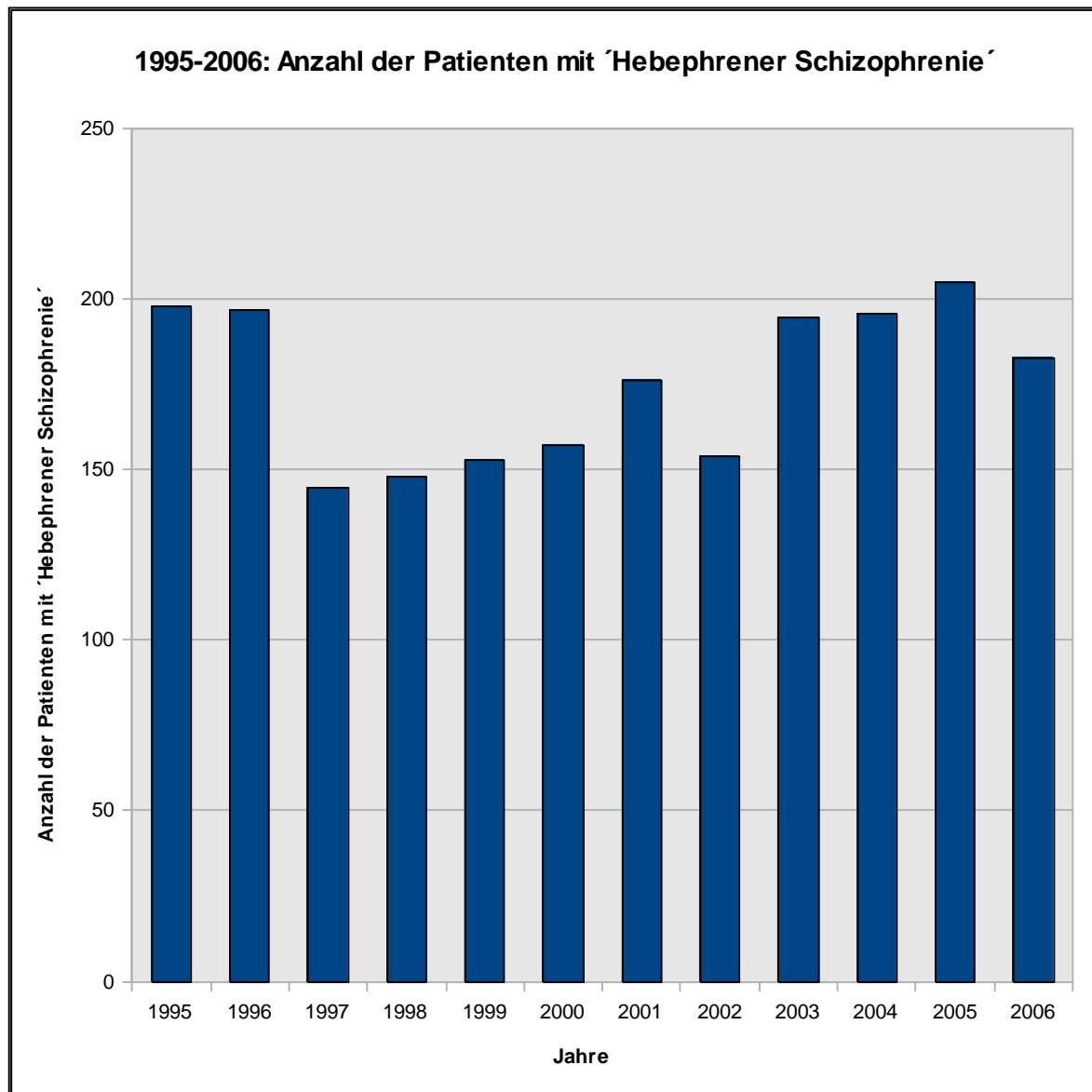
ungefähr 3% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' mit diesen beiden Präparaten behandelt.

Die Partnerstoffe Biperiden und Risperidon wiesen in den Jahren 2000 und 2001 Verordnungszahlen von ca. 3,5% der F20.0-Patienten auf. Im Jahr 2002 schnellte dieser Wert auf über 6% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' hoch. In den Folgejahren ging dieser Wert bis auf 3% der erfassten Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' im Jahr 2006 zurück.

### 3.5 Hebephrene Schizophrenie

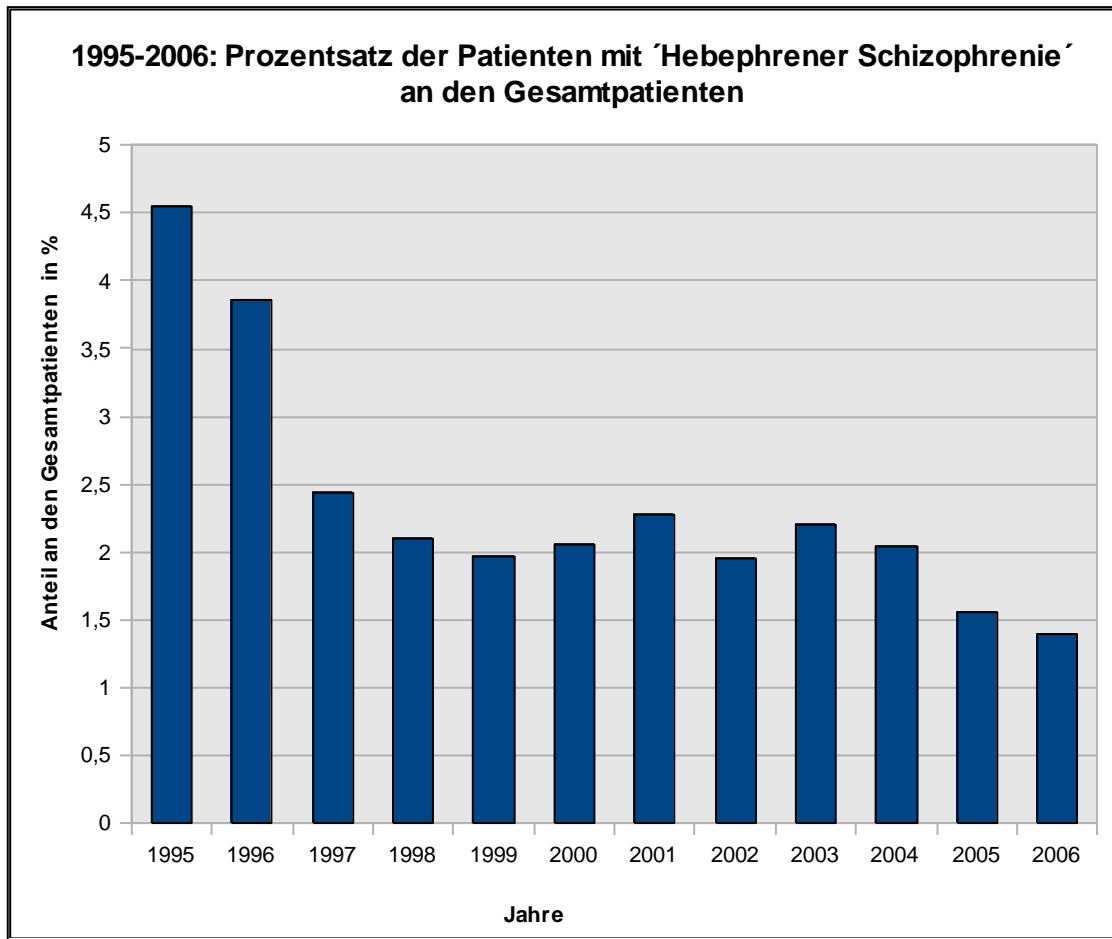
#### 3.5.1 Patientenkollektiv

##### 3.5.1.1 Anzahl der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie'



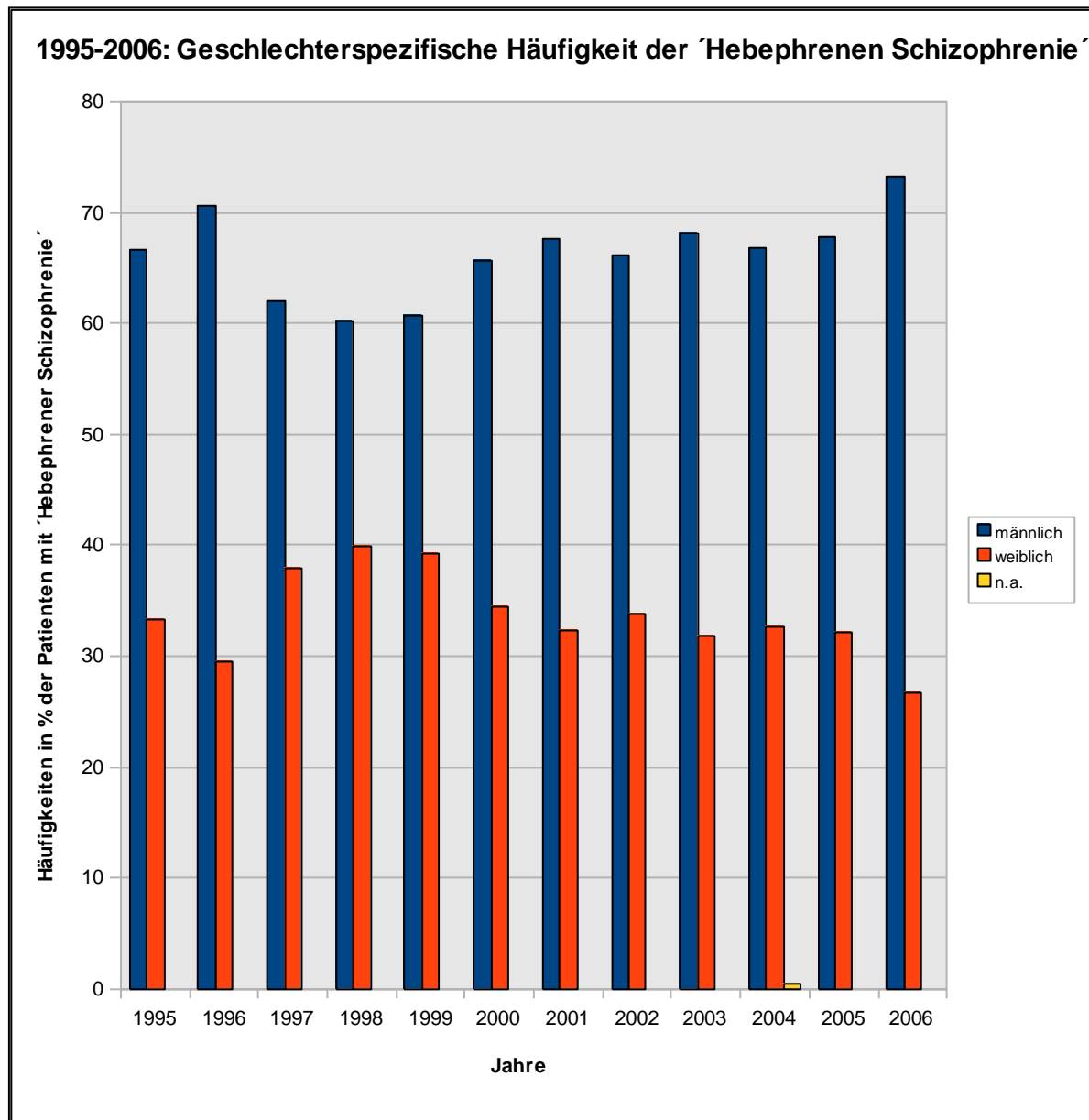
Die Anzahl der erfassten Patienten mit der Diagnose 'Hebephrene Schizophrenie' (295.1/F20.1) betrug in den Jahren 1995 und 1996 jeweils knapp 200. In den Folgejahren bis 2002 wurde diese Diagnose je ca. 150 mal gestellt. Seit dem Jahr 2003 ist die Diagnosehäufigkeit dieser Krankheit wieder auf ca. 200 Patienten pro Jahr angestiegen.

### 3.5.1.2 Anteil der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' an den Gesamtpatienten



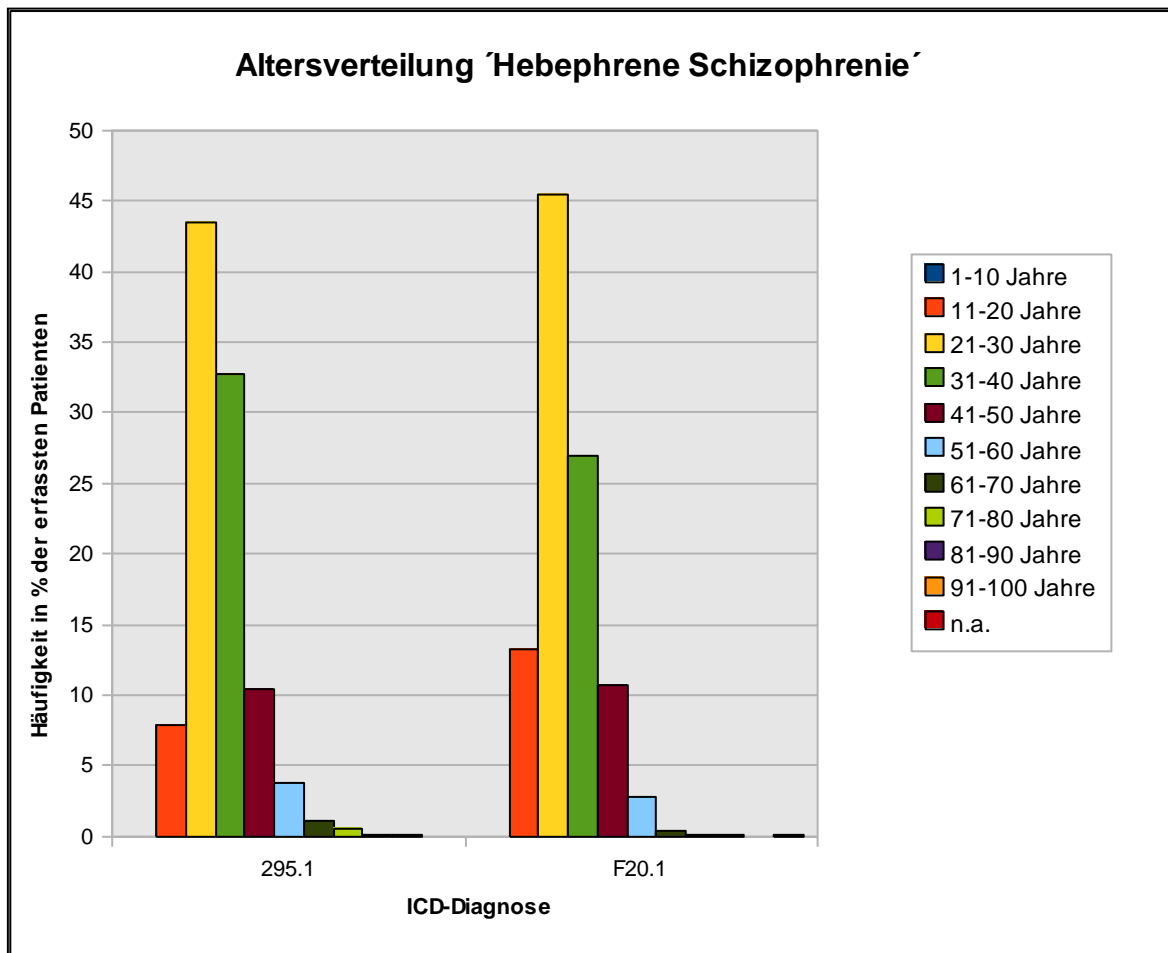
Da, wie oben beschrieben, die Anzahl der Gesamtpatienten im erfassten Zeitraum von 1995 bis 2006 stark angestiegen ist und die Anzahl der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' ungefähr konstant blieb, resultiert, dass der Anteil der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' an den Gesamtpatienten absinkt. Das Ausmaß des Rückgangs stellt obige Grafik dar: Während im Jahr 1995 die Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' noch 4,5% aller Patienten in den AGATE-Kliniken ausmachten, ging dieser Wert bis zum Jahr 1997 auf 2,5% zurück. Von 1997 bis 2006 ist ein weiterer Rückgang der Diagnosehäufigkeit zu verzeichnen. Im Jahr 2006 wurde bei knapp 1,5% aller Patienten in den AGATE-Kliniken die Diagnose 'Hebephrene Schizophrenie' gestellt.

### 3.5.1.3 Geschlechterverteilung



Von der 'Hebephrenen Schizophrenie' wird bevorzugt das männliche Geschlecht befallen. Unter den erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' fanden sich über den gesamten Zeitraum hinweg zu 60% bis 70% Männer. Im Jahr 2006 wurde sogar ein Anteil an männlichen Patienten von fast 75% verzeichnet.

### 3.5.1.4 Altersverteilung



Wenn man die ICD-9-Altersverteilung der 'Hebephrenen Schizophrenie' für die Jahre 1995 bis 1999 mit der ICD-10-Altersverteilung dieser Krankheit für den Zeitraum von 2000 bis 2006 vergleicht, fällt zunächst auf, dass die Altersgruppe der 21- bis 30-Jährigen mit einer Häufigkeit von je ca. 45% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' am häufigsten betroffen ist. An zweiter Stelle liegt für beide Zeiträume die Altersgruppe der 31- bis 40-Jährigen, an dritter Position die Gruppe der 11- bis 20-Jährigen. Während von 1995 bis 1999 der Anteil der 31- bis 40-Jährigen noch ca. 33% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' ausmachte, stellte von 2000 bis 2006 diese Altersgruppe nur noch ca. 27% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie'. Analog dazu ist zu beobachten, dass der Anteil der 11- bis 20-Jährigen von 8% im Zeitraum von 1995 bis 1999 auf 13% der erfassten



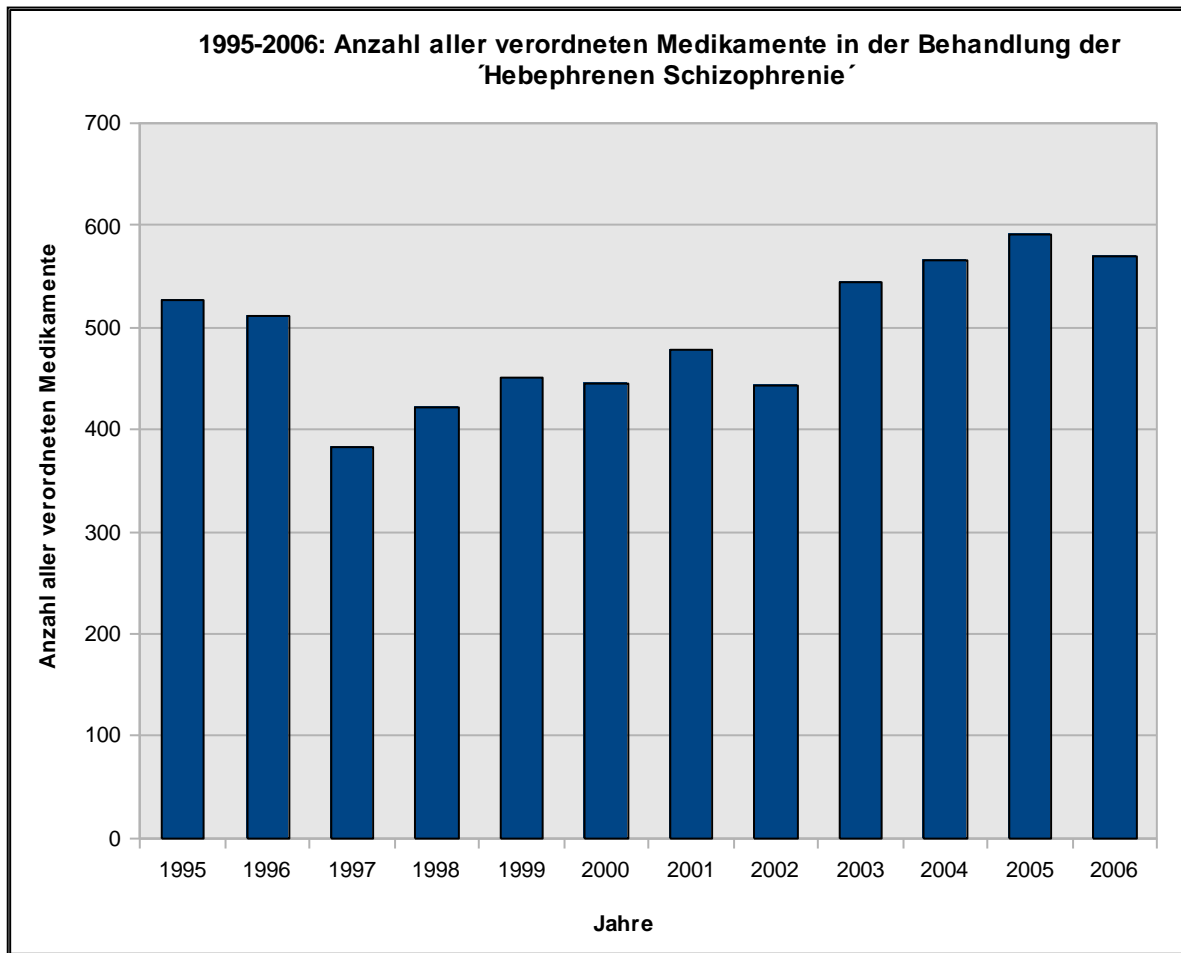
Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' im Zeitraum von 2000 bis 2006 anstieg. Der Anteil der 41- bis 50-Jährigen beläuft sich in beiden Altersverteilungen auf je ca. 10% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie'.

Die 51- bis 60-Jährigen machen je ca. 3% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' aus.

Die übrigen Altersgruppen steuern jeweils ca. 1% zur Gesamtpopulation der Patienten mit der Diagnose 'Hebephrene Schizophrenie' bei.

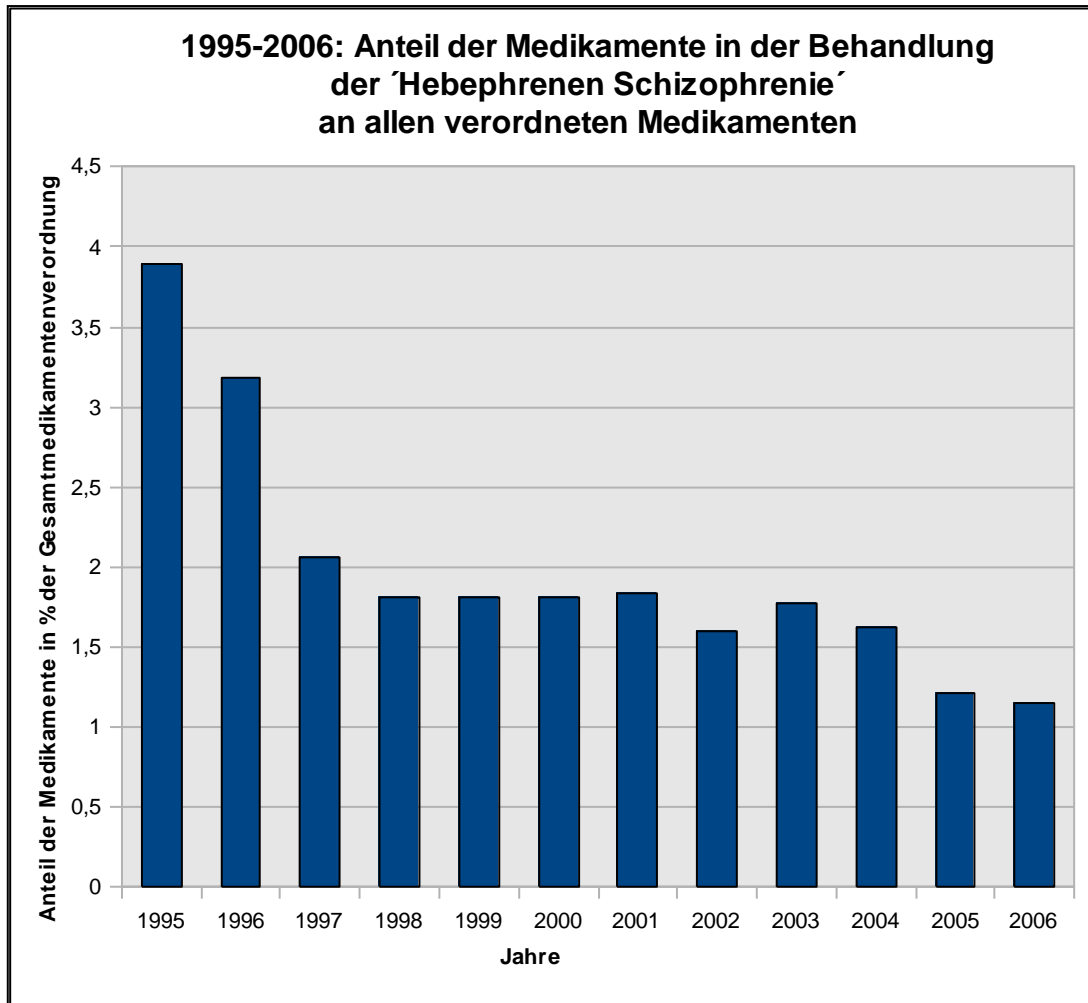
### 3.5.2 Medikamentöse Behandlung

#### 3.5.2.1 Anzahl der verordneten Medikamente



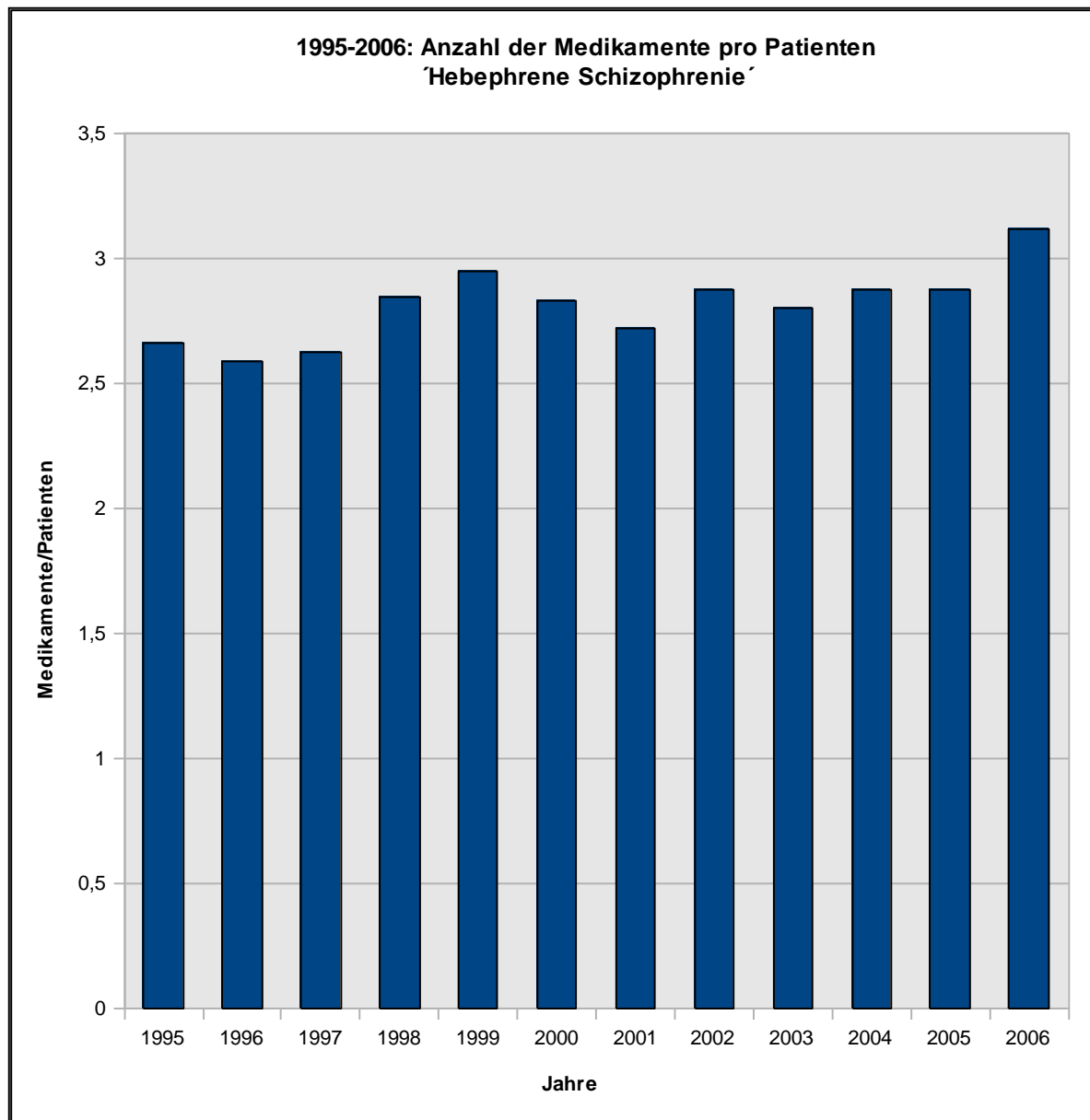
Die Anzahl aller eingesetzten Medikamente in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie' lag in den Jahren 1995 und 1996 jeweils bei knapp über 500. In den Jahren 1997 bis 2002 wurden jeweils ca. 450 Medikamente verordnet. Im Zeitraum von 2003 bis 2006 wurden pro Jahr 550 bis 600 Medikamente eingesetzt.

**Anteil der Medikamente in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie' an allen verordneten Medikamenten**



Obige Darstellung, die den Anteil der Medikamente in der Therapie der 'Hebephrenen Schizophrenie' an der Gesamtmedikation beschreibt, zeigt einen parallelen Verlauf zur Grafik, die den Anteil der Hebephrenie-Patienten an den Gesamtpatienten beschreibt. Allerdings gilt für die Hebephrenie, dass ihr prozentualer Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung niedriger ist als ihr Anteil an den Gesamtpatienten.

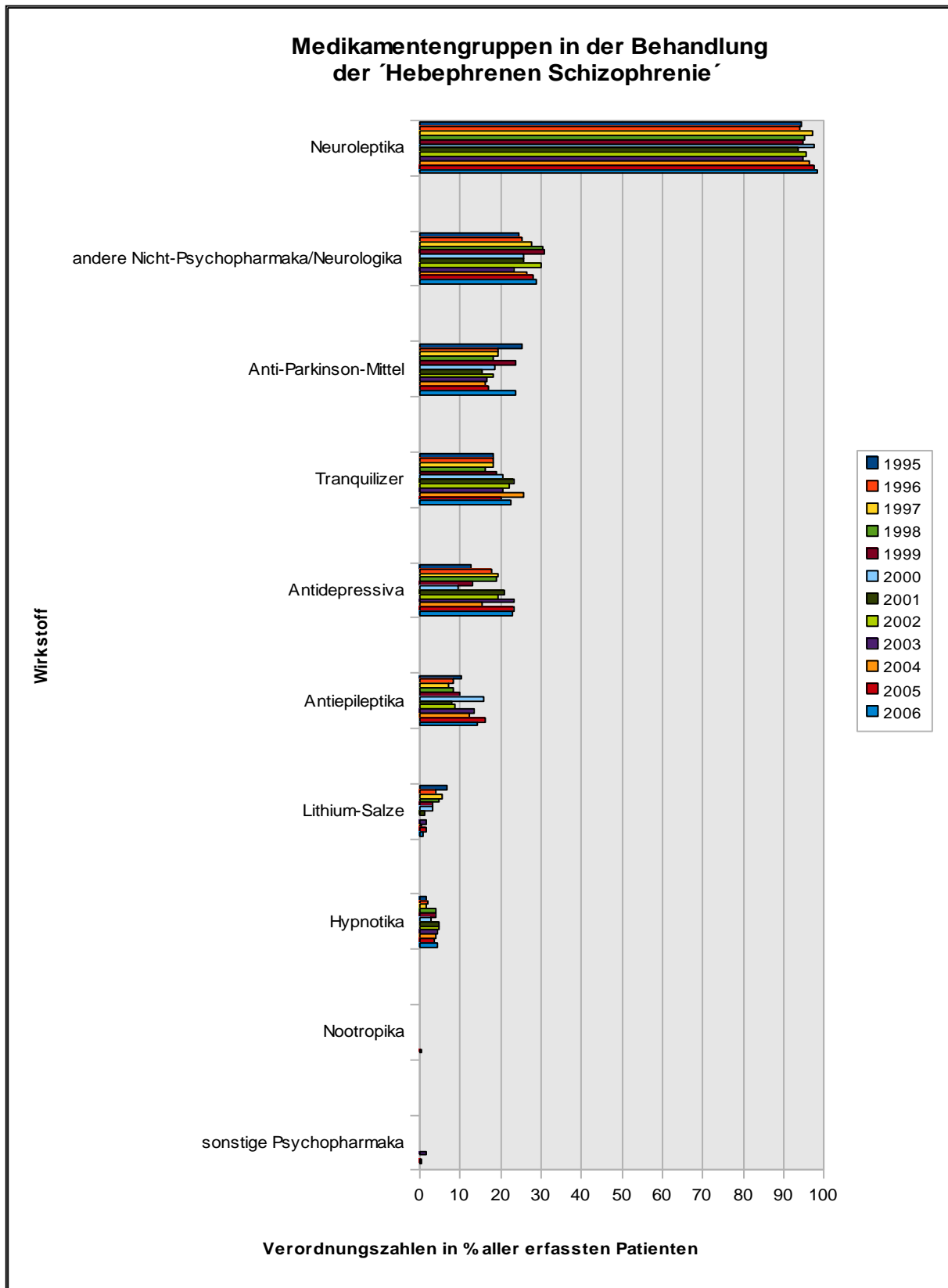
### Anzahl der Medikamente pro Patienten



Um die Gesamtzahl aller verordneten Medikamente interpretieren zu können, muss man sie mit der Gesamtzahl an Patienten in Verbindung setzen. Dies ist in obiger Grafik erfolgt, die die durchschnittliche Anzahl an Medikamenten, die ein Patient mit 'Hebephrener Schizophrenie' erhält, wiedergibt. Im Zeitraum von 1995 bis 2005 wurden im Durchschnitt zwischen 2,6 und 2,9 Medikamente pro Patient verabreicht. Im Jahr 2006 bekam ein Patient mit 'Hebephrener Schizophrenie' durchschnittlich 3,2 Medikamente.

### 3.5.2.2 Art der verordneten Medikamente

#### 3.5.2.2.1 Medikamentengruppen



### Medikamentengruppen in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'



Unter den Medikamentengruppen, die zur Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie' eingesetzt werden, kommt den NL aufgrund ihrer Verordnungshäufigkeit eine besondere Stellung zu. Über 95% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' wurden von 1995 bis 2006 mit NL behandelt. Dem entspricht ein Anteil von knapp 60% an der Gesamtmedikamentenverordnung.

Zusätzlich erhielten 25% bis 30% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' Nicht-Psychopharmaka, was einem Anteil von ca. 15% an allen verordneten Medikamenten entspricht. Hier sind seit 1998 leicht absinkende Werte zu beobachten.

Mit APM wurden in den Jahren 1995, 1999 und 2006 25% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' behandelt. In den übrigen Jahren lag dieser Wert bei knapp 20% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie'. Analog dazu liegt ihr Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung bei 5% bis 10%.

Die Verordnungszahlen von Tranquilizern zeigen eine leicht ansteigende Tendenz. Im Jahr 1995 wurden knapp 20% der F20.1-Patienten mit Tranquilizern behandelt. In den Folgejahren nimmt dieser Wert auf ca. 25% der F20.1-Patienten zu. Die Gruppe der Tranquilizer macht im Zeitraum von 1995 bis 2006 knapp 10% an der Gesamtmedikamentenverordnung aus.

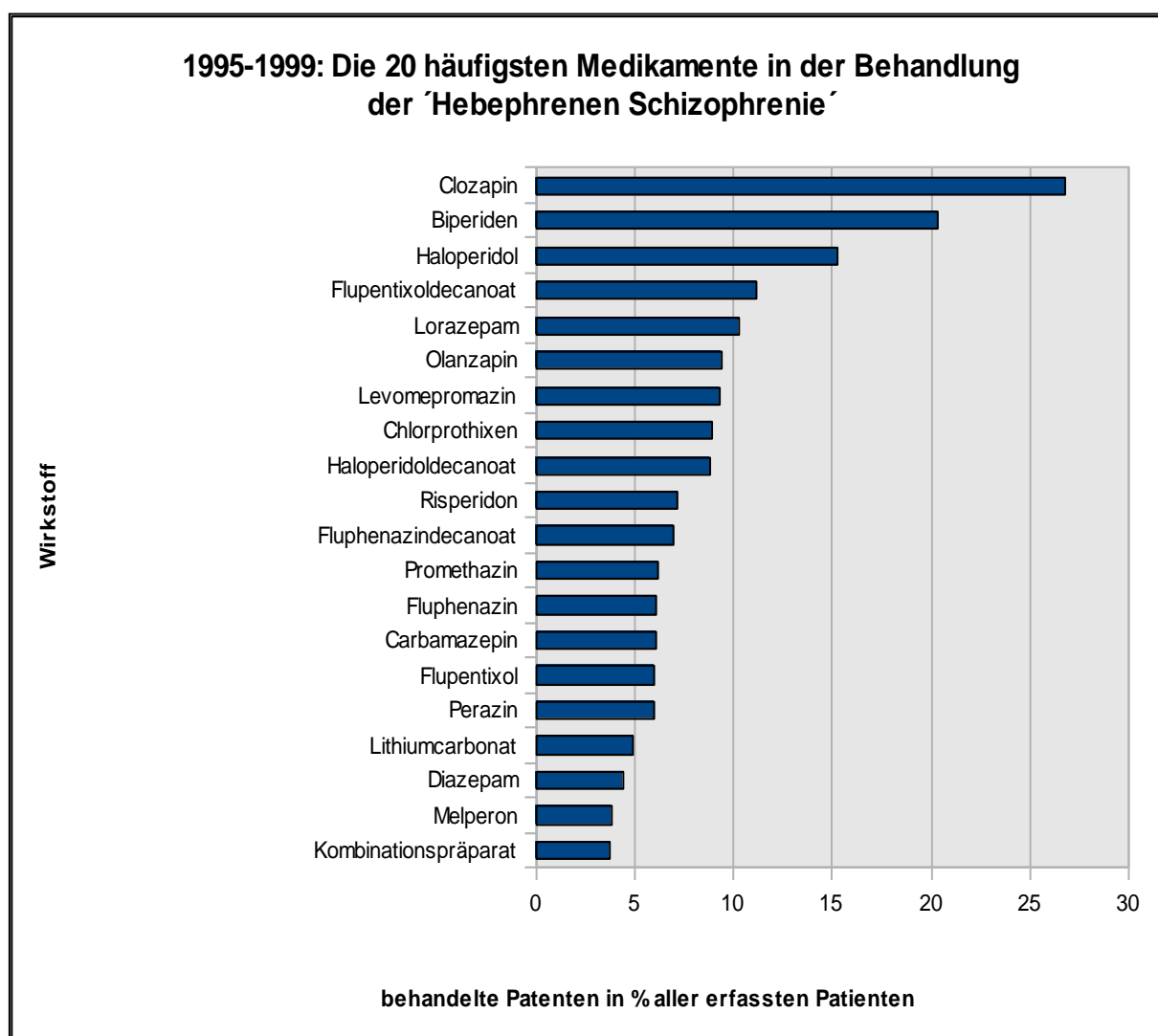
AD haben in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie' ebenfalls an Bedeutung gewonnen. Sie wurden im Jahr 1995 13%, im Jahr 2006 23% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' verordnet. Auffällig ist ihr Rückgang im Jahr 2000 bis auf 10% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie'. Über den Zeitraum von 1995 bis 2006 gesehen, entspricht diesen Werten ein Anteil von 6% bis 10% an der Gesamtmedikamentenverordnung.

Die Anzahl der Patienten, die mit AEP behandelt wurden, nimmt ebenfalls zu. Im Jahr 1995 wurden 10%, im Jahr 2006 ca. 15% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' mit AEP behandelt, was einem Anteil von ca. 5% an der Gesamtmedikamentenverordnung entspricht.

Lithium-Salze, die im Jahr 1995 noch 7% der 295.1-Patienten verabreicht wurden, verfügen im Jahr 2006 kaum mehr an Bedeutung: Weniger als 1% der F20.1-Patienten wurde mit Lithium-Salzen behandelt. Dementsprechend ist für Lithium-Salze ein Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung von 2% bzw. weniger als 1% zu verzeichnen.

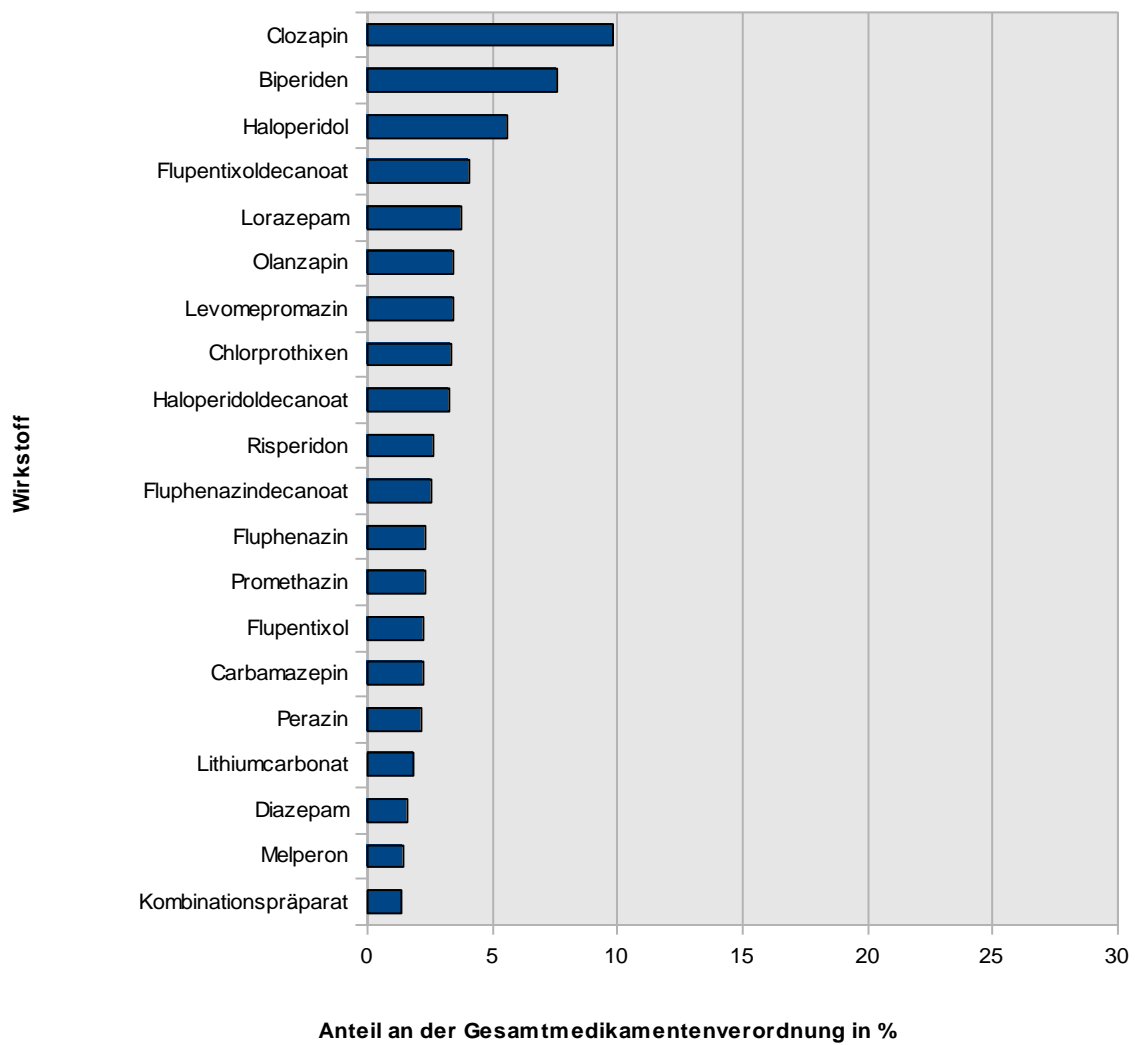
Ca. 5% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' wurden mit Hypnotika behandelt, was 1% bis 2% aller verordneten Medikamente entspricht.

### 3.5.2.2.2 Die 20 häufigsten Medikamente

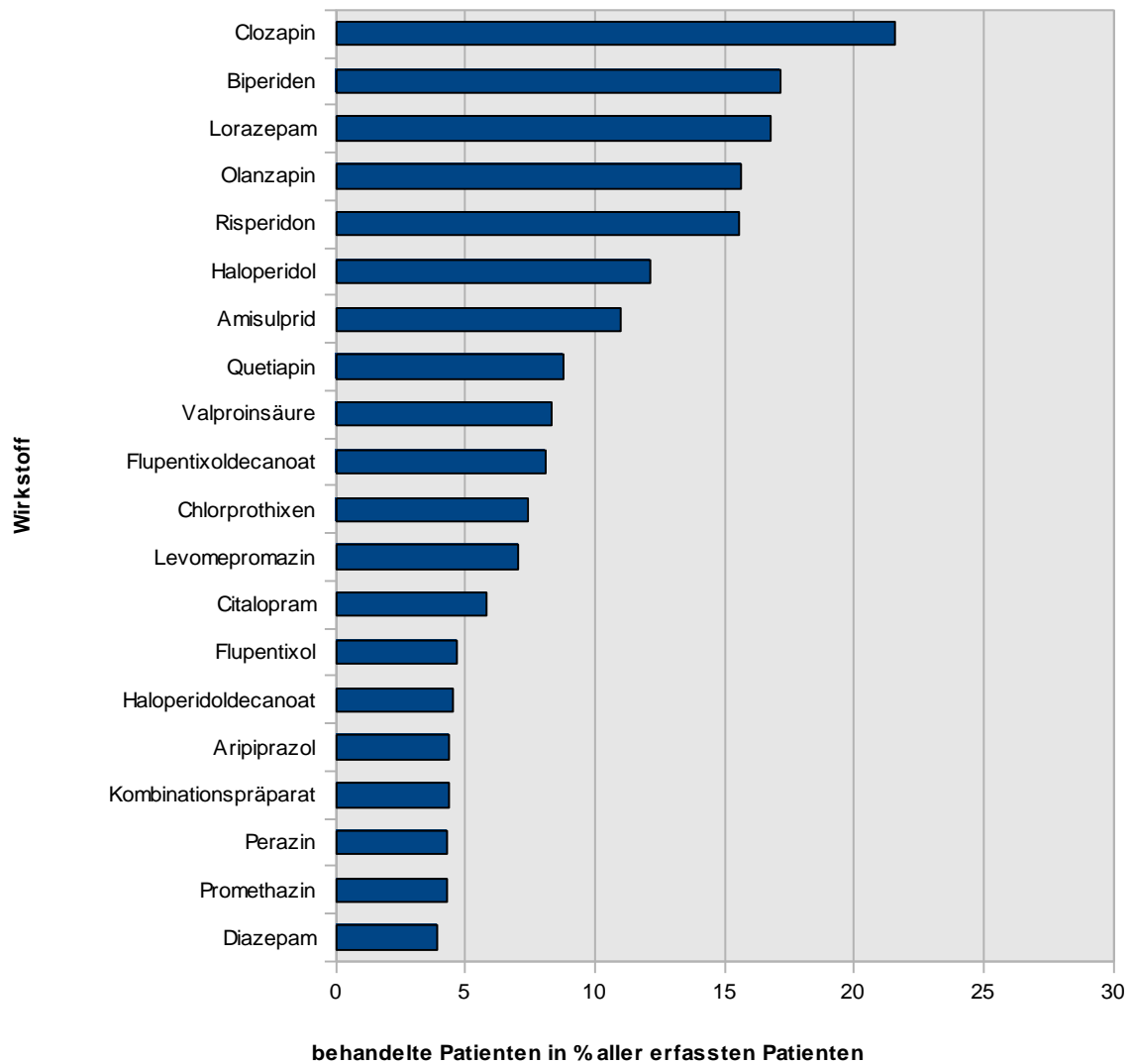


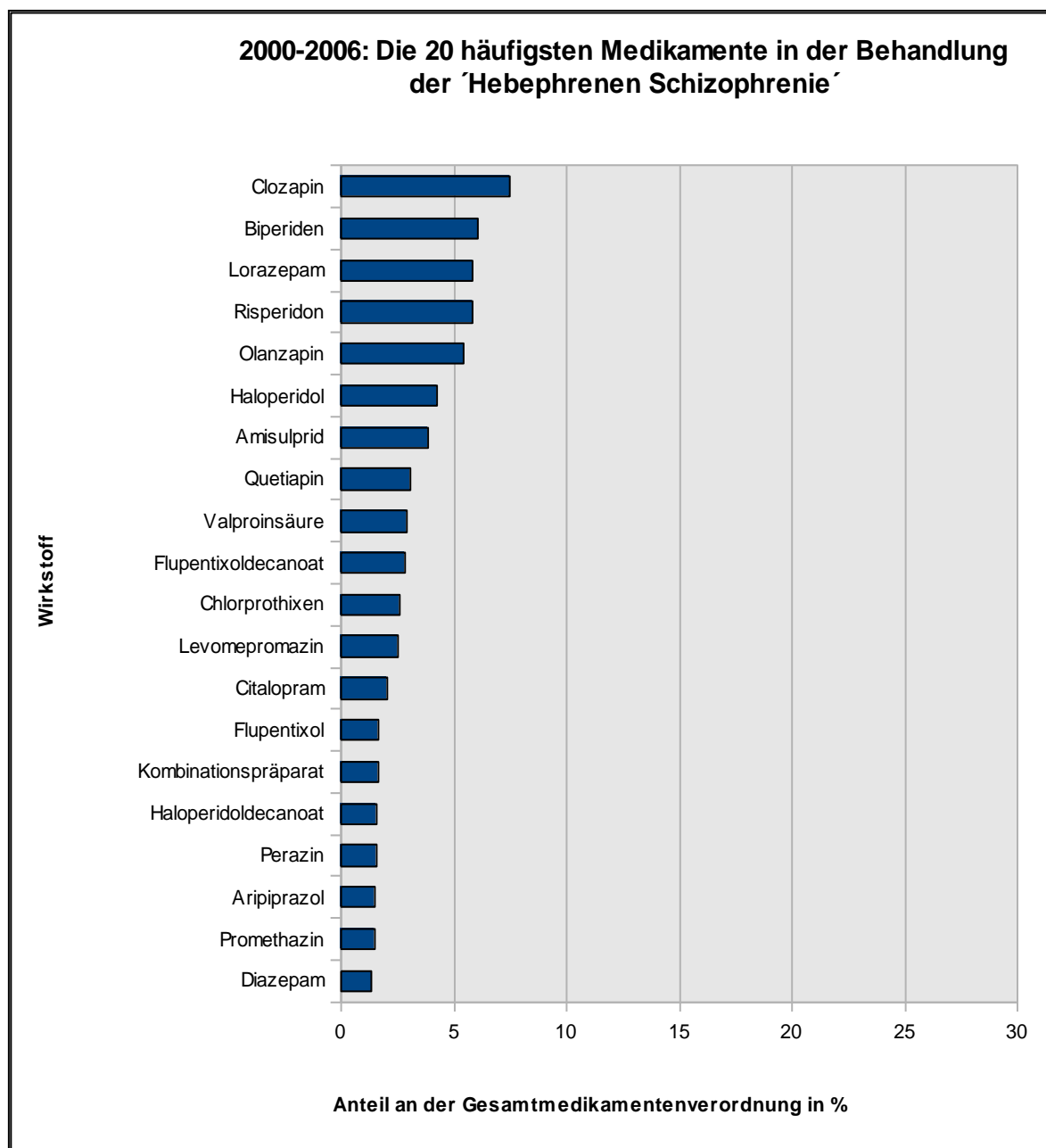


### 1995-1999: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'



### 2000-2006: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'





An obigen Grafiken, die die 20 am häufigsten verabreichten Medikamente aufzeigen, sind an dieser Stelle vor allem die Nicht-NL unter diesen Medikamenten von Interesse.

Sowohl für den Zeitraum von 1995 bis 1999 als auch für den Zeitraum von 2000 bis 2006 liegt das Anticholinergikum Biperiden an zweiter Position obiger Aufstellungen. Von 1995 bis 1999 erhielten 20% der F20.1-Patienten, von 2000 bis 2006 nur noch 17% der F20.1-

Patienten dieses Medikament. Dem entspricht ein Anteil von 7,5% bzw. 6% an der Gesamtmedikamentenverordnung.

Das BZD Lorazepam wurde von 1995 bis 1999 10% der F20.1-Patienten verabreicht, was einen Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung von knapp 4% gleichkommt und Platz fünf der Häufigkeitsverteilung bedeutet. Im Zeitraum von 2000 bis 2006 wurde Lorazepam ca. 17% der F20.1-Patienten verschrieben und machte fast 6% an der Gesamtmedikamentenverordnung aus und liegt somit an dritter Stelle.

Desweiteren sind AEP in der Auflistung zu finden: Im Zeitraum von 1995 bis 1999 wurde Carbamazepin von 6% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' eingenommen, steuerte 2% zur Gesamtmedikamentenverordnung bei und liegt somit auf Rang 14. Das Antikonvulsivum Valproinsäure bekamen im Zeitraum von 2000 bis 2006 8% der F20.1-Patienten, was einen Anteil von knapp 3% an der Gesamtmedikamentenverordnung und Platz 9 bedeutet.

In den Jahren 1995 bis 1999 wurde das Phasenprophylaktikum Lithiumcarbonat bei 5% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' angewendet, was einem Anteil von knapp 2% an der Gesamtmedikamentenverordnung gleichkommt und Platz 17 zur Folge hat.

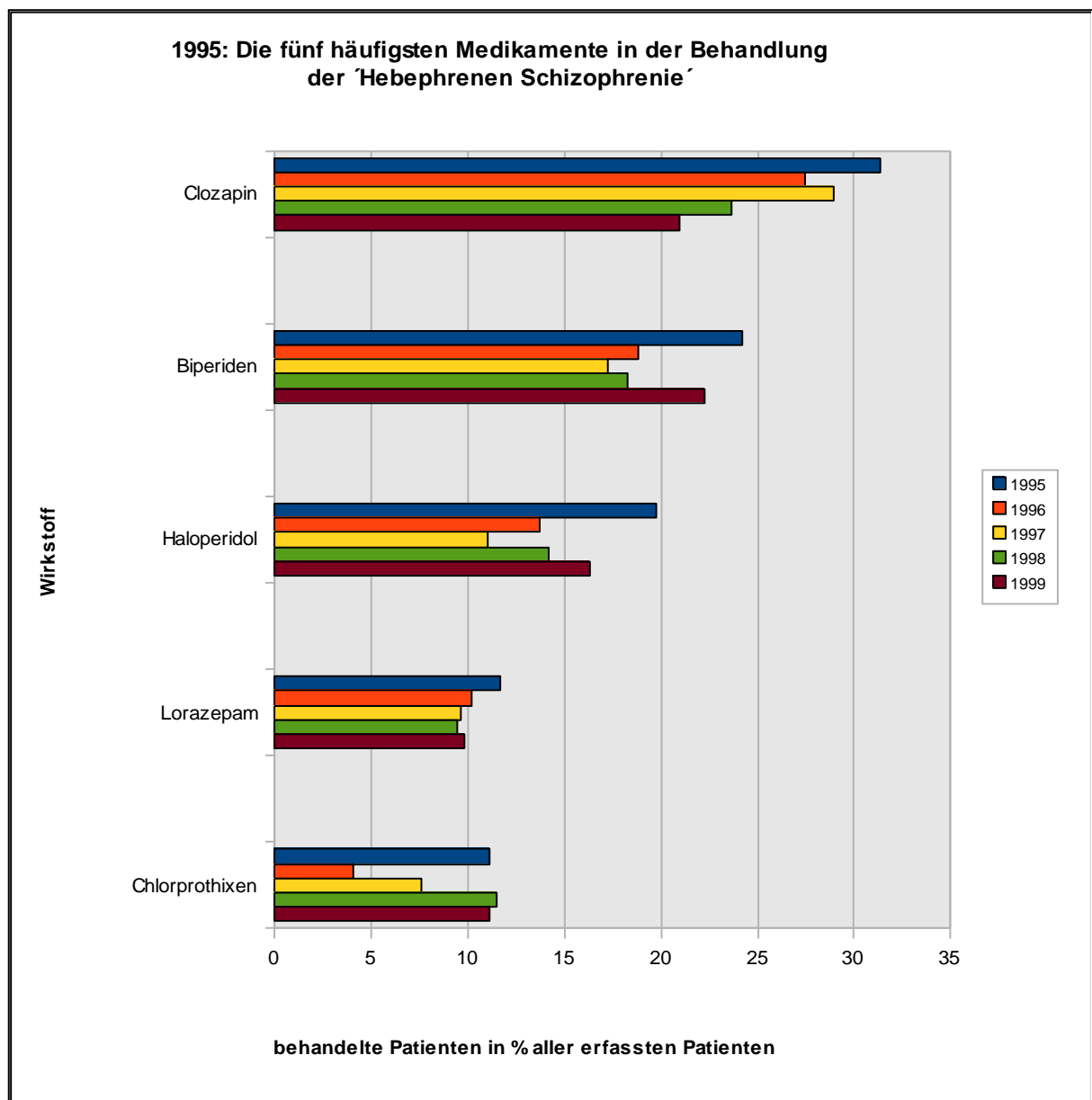
Das AD Citalopram wurde von 2000 bis 2006 6% der F20.1-Patienten verschrieben, stellt 2% aller verordneten Medikamente dar und ist an Position 13 zu finden.

Mit Diazepam ist ein weiteres BZD vertreten. Sowohl von 1995 bis 1999 als auch von 2000 bis 2006 wurde es knapp 5% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' verabreicht, woraus ein Anteil von ca. 1,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung und Platz 18 bzw. 20 in obigen Aufstellungen resultiert.

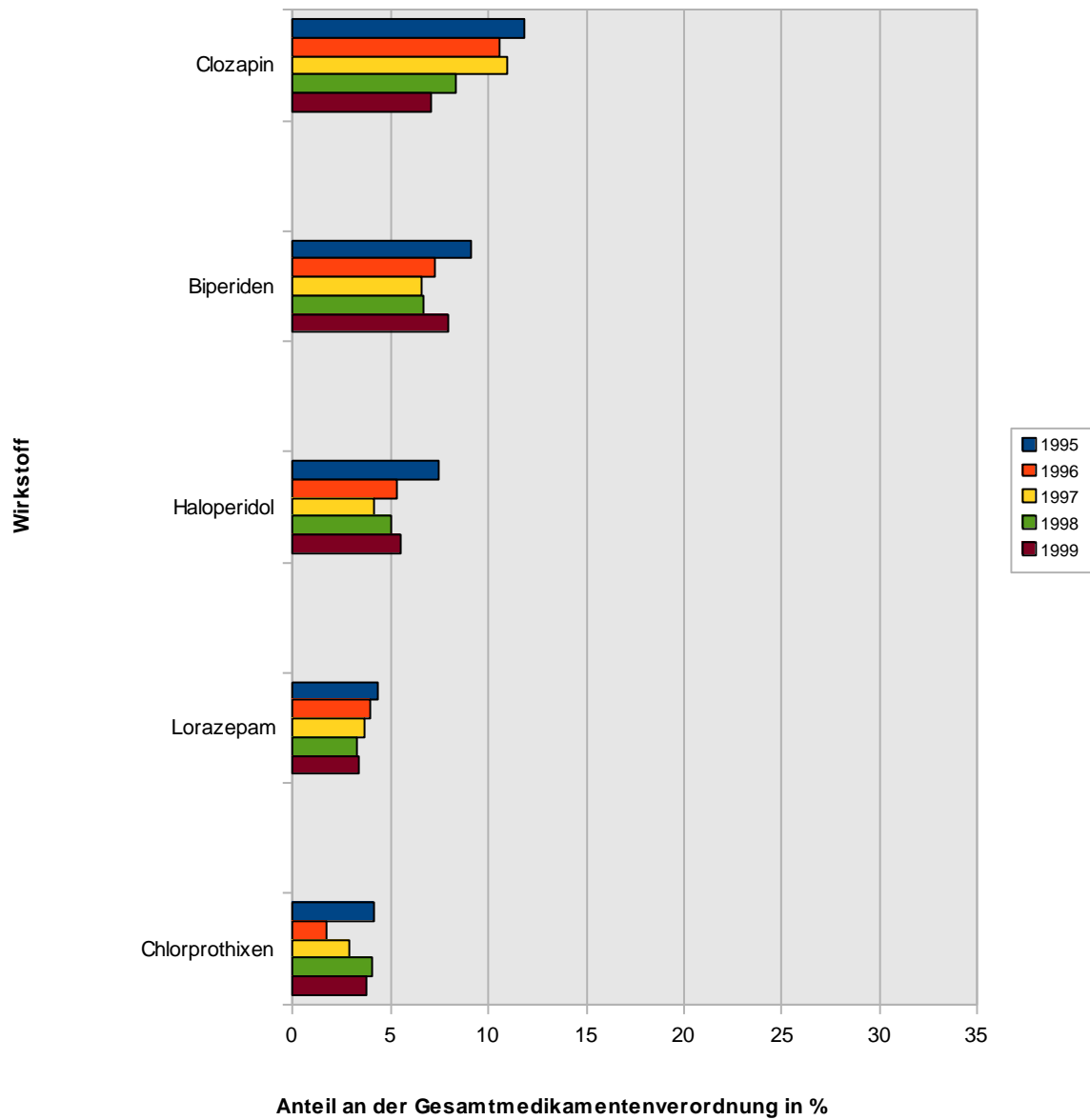
Als einziges Internistikum ist das Kombinationspräparat vertreten, womit in beiden erfassten Zeiträumen jeweils knapp 5% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' behandelt wurden. Dem entspricht ein Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung von je ca. 1,5%.

Daraus ergibt sich für den Zeitraum von 1995 bis 1999 Platz 20, für die Jahre 2000 bis 2006 Rang 17.

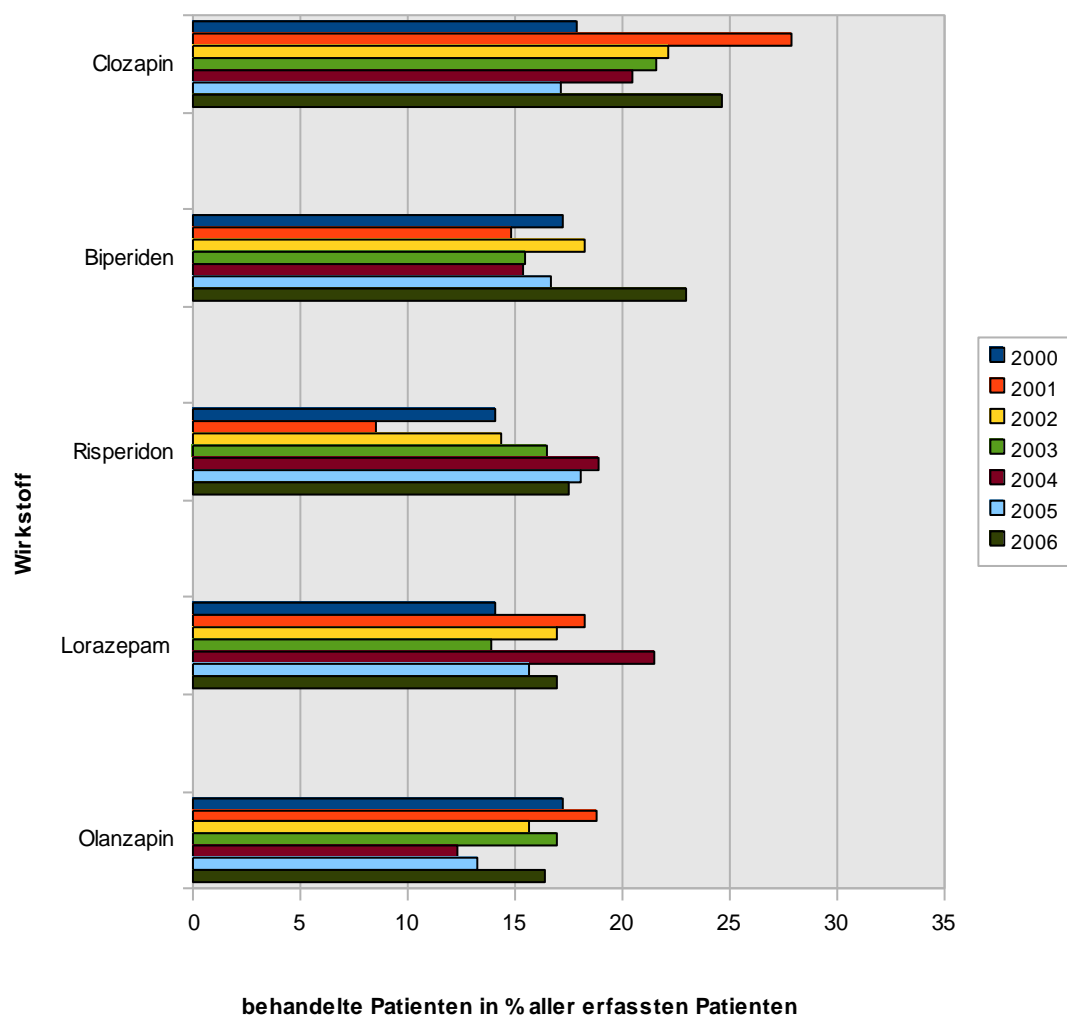
### 3.5.2.2.3 Die fünf häufigsten Medikamente im zeitlichen Verlauf



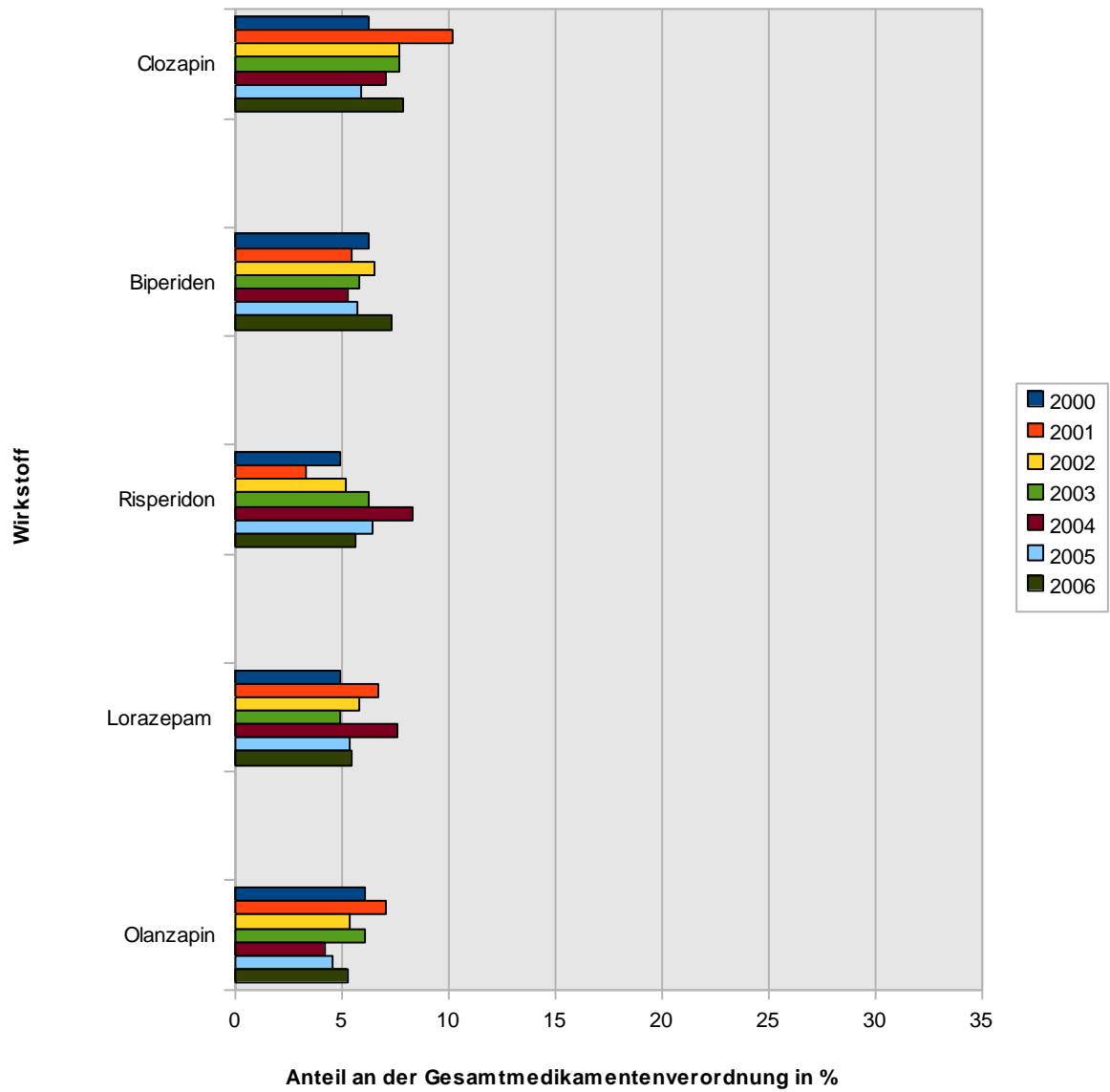
### 1995: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'



### 2006: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'



**2006: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'**





Unter den fünf häufigsten Medikamenten sind für die beiden Referenzjahre 1995 und 2006 jeweils drei NL und zwei Nicht-NL zu finden. Das NL Clozapin ist sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 das am häufigsten verordnete Medikament. Über 30% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie', was einem Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung von knapp 12% entspricht, bekamen im Jahr 1995 Clozapin. Auffällig ist, dass die Verordnungshäufigkeit von Clozapin bis zum Jahr 2000 auf ca. 18% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' zurückging. Im Jahr 2001 wurde es allerdings wieder 28% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' verordnet. In den Folgejahren bis 2005 sank dieser Wert jedoch wiederum auf 17% der F20.1-Patienten ab. Im Jahr 2006 ist für Clozapin eine Verordnungshäufigkeit von knapp 25% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' verzeichnet, was einen Anteil von knapp 8% an der Gesamtmedikamentenverordnung bedeutet.

Die zweite Position der Häufigkeitsverteilung ist in den Jahren 1995 und 2006 ebenfalls identisch und wird vom Anticholinergikum Biperiden belegt. Dieses Medikament wurde 1995 knapp einem Viertel der Patienten mit Diagnose 295.1 verordnet. Sein Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung beträgt somit ca. 9%. Im Jahr 1999 erreicht Biperiden – nach zwischenzeitlichem Bedeutungsrückgang – wieder einen Marktanteil von 22% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie'. In den Folgejahren gehen die Verordnungszahlen auf ca. 15% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' zurück. Ein sprunghafter Anstieg der Verordnungszahlen ist für das Jahr 2006 registriert. Hier nahmen 23% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' Biperiden ein, was etwa einem Anteil von 7,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung gleichkommt.

An dritter Stelle obiger Grafiken ist jeweils ein NL zu finden. Im Jahr 1995 ist dies Haloperidol mit einer Verordnungshäufigkeit von knapp 20% der 295.1-Patienten, woraus ein Anteil von 7,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung resultiert. In den Folgejahren geht

der Marktanteil von Haloperidol zunächst auf 11% im Jahr 1997 zurück, um anschließend bis auf 16% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' im Jahr 1999 zuzunehmen.

Risperidon belegt den dritten Platz obiger Darstellung zum Jahr 2006. Im Zeitraum von 2003 bis 2006 ist für Risperidon eine relativ konstante Verordnungshäufigkeit von etwa 17% der F20.1-Patienten verzeichnet. Risperidon erzielte im Jahr 2006 einen Anteil von fast 6% an der Gesamtmedikamentenverordnung. Bemerkenswert ist, dass die Verordnungszahlen von Risperidon im Jahr 2001 bis auf 8% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' einbrachen.

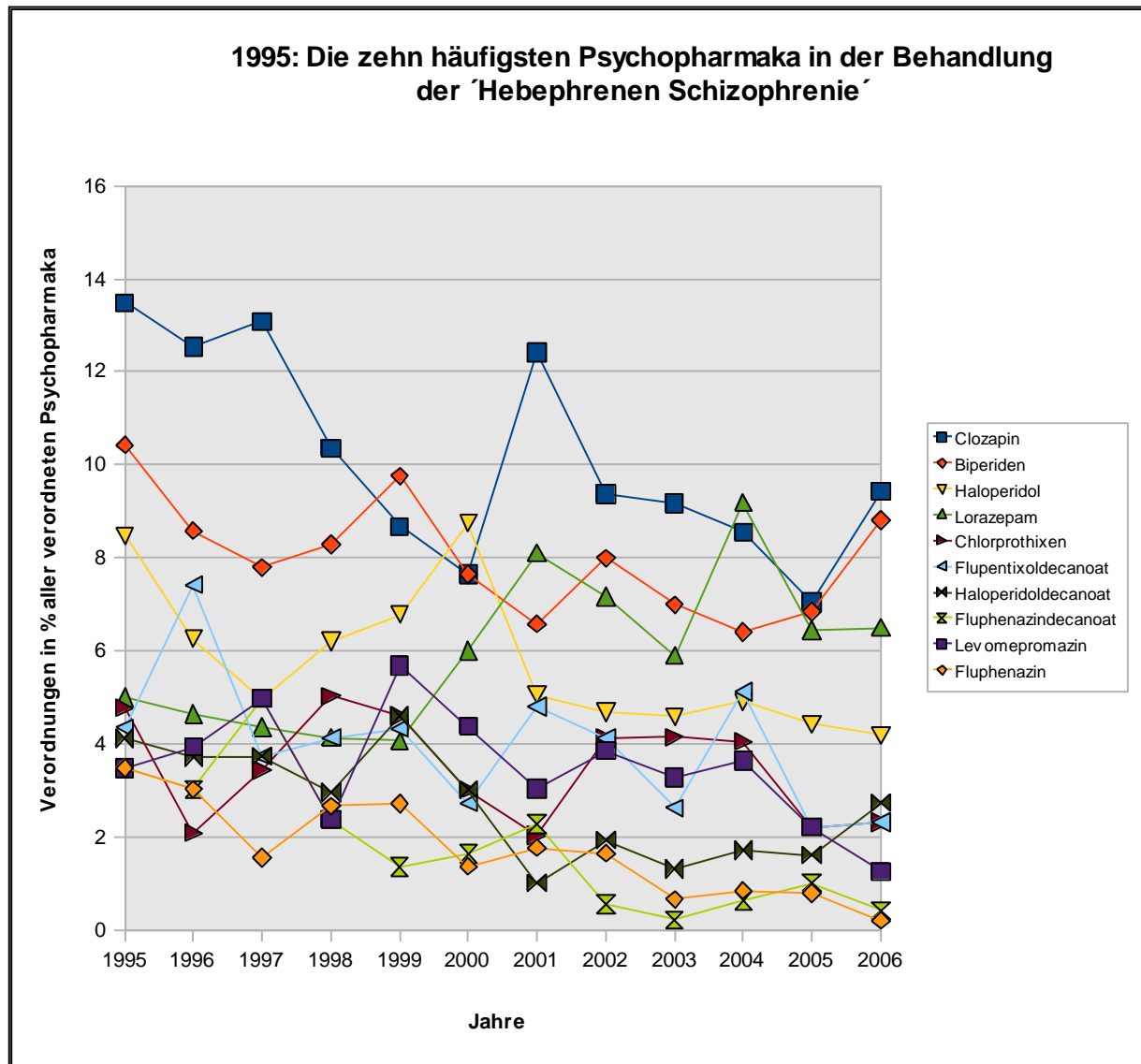
Das BZD Lorazepam ist im Jahr 1995 und im Jahr 2006 an vierter Position obiger Häufigkeitsverteilungen zu finden. Vom Jahr 1995 ausgehend mit einer Verordnungshäufigkeit von ca. 11% der Patienten mit Diagnose 295.1 ist ein leichter Rückgang auf 10% der erfassten Patienten bis zum Jahr 1999 festzustellen. Lorazepam steuert somit ca. 4% zur Gesamtmedikamentenverordnung bei. Für den gesamten Zeitraum von 2000 bis 2006 ist der Marktanteil von Lorazepam höher als für den Vergleichszeitraum von 1995 bis 1999. Im Jahr 2006 wurden 17% der Patienten mit Diagnose F20.1 mit Lorazepam therapiert, woraus sich ein Anteil von 5,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung ergibt.

Das NL Chlorprothixen steht im Jahr 1995 mit einer Verordnungshäufigkeit von 11% der 295.1-Patienten an fünfter Stelle. Dem entspricht ein Anteil von 4% an der Gesamtmedikamentenverordnung. Auffällig ist, dass sich sein Marktanteil im Jahr 1996 halbiert, um danach wieder auf den Ausgangswert anzusteigen.

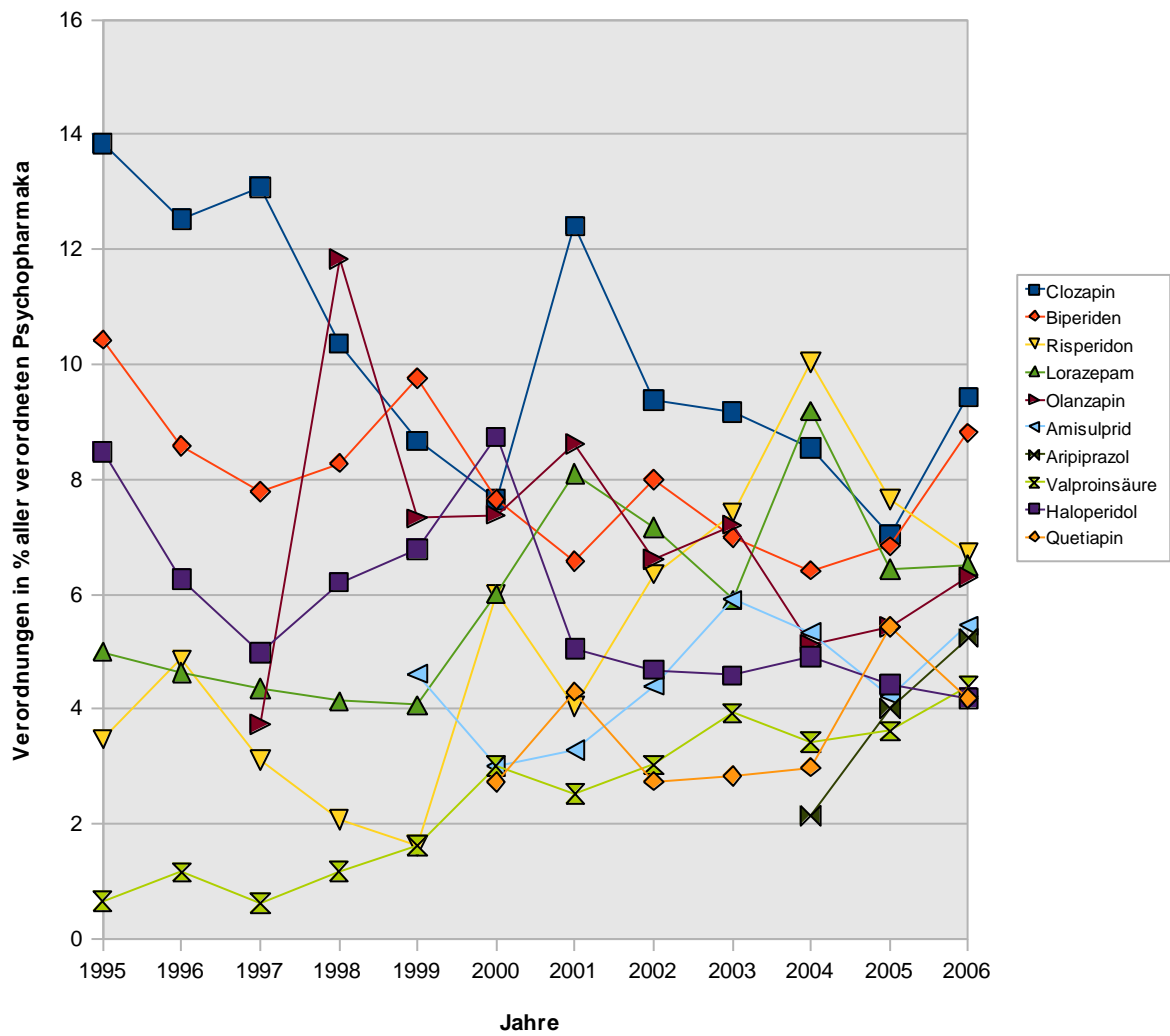
In der Aufstellung zum Jahr 2006 befindet sich das NL Olanzapin auf Platz fünf. Mit diesem Medikament wurden im Jahr 2006 16% aller Patienten mit Diagnose F20.1 behandelt, wodurch es über 5% aller verordneten Medikamente repräsentiert.

### 3.5.2.2.4 Die zehn häufigsten Vertreter einzelner Medikamentengruppen

#### 3.5.2.2.4.1 Die zehn häufigsten Psychopharmaka



### 2006: Die zehn häufigsten Psychopharmaka in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'



An dieser Stelle sind nur die Nicht-NL unter den zehn häufigsten Psychopharmaka von Interesse, da auf die häufigsten NL im Anschluss genauer eingegangen wird.

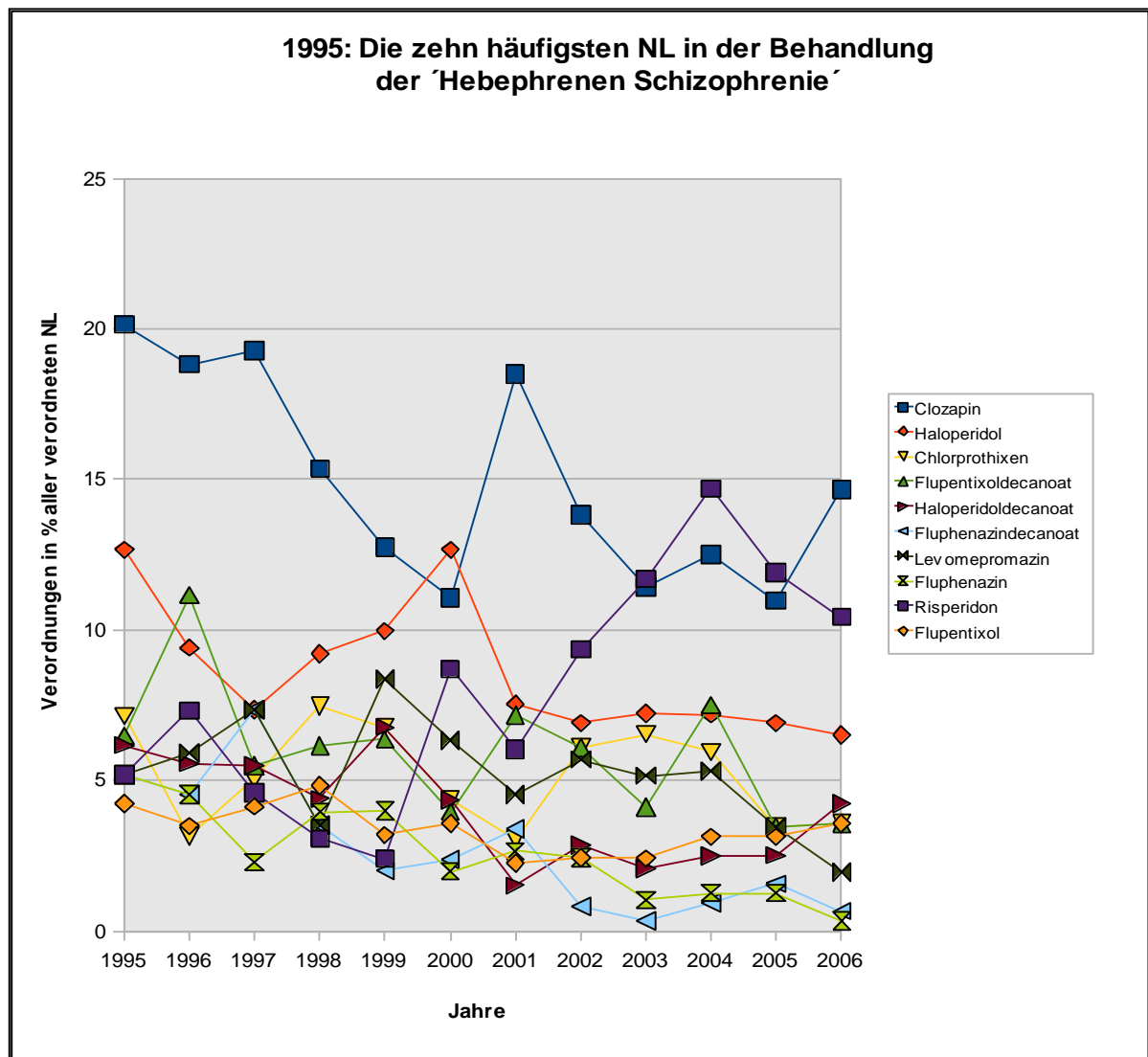
Im Jahr 1995 sind zwei Nicht-NL, nämlich das Anticholinergikum Biperiden und das BZD Lorazepam, unter den zehn häufigsten Psychopharmaka anzutreffen. Im Jahr 2006 sogar drei Nicht-NL. Neben den oben bereits genannten Medikamenten ist hier zusätzlich noch das AEP Valproinsäure zu finden.

Bemerkenswert ist, dass Biperiden sowohl im Jahr 1995 als auch 2006 das zweithäufigste Psychopharmakon darstellt. Von einem Ausgangswert von über 10% aller verordneten Psychopharmaka im Jahr 1995 ausgehend, schwanken die Verordnungszahlen von Biperiden, wobei sie ihre Tiefpunkte in den Jahren 2001 und 2004 mit ca. 6,5% aller verordneten Psychopharmaka erreichen. Biperiden machte im Jahr 2006 9% aller verordneten Psychopharmaka aus.

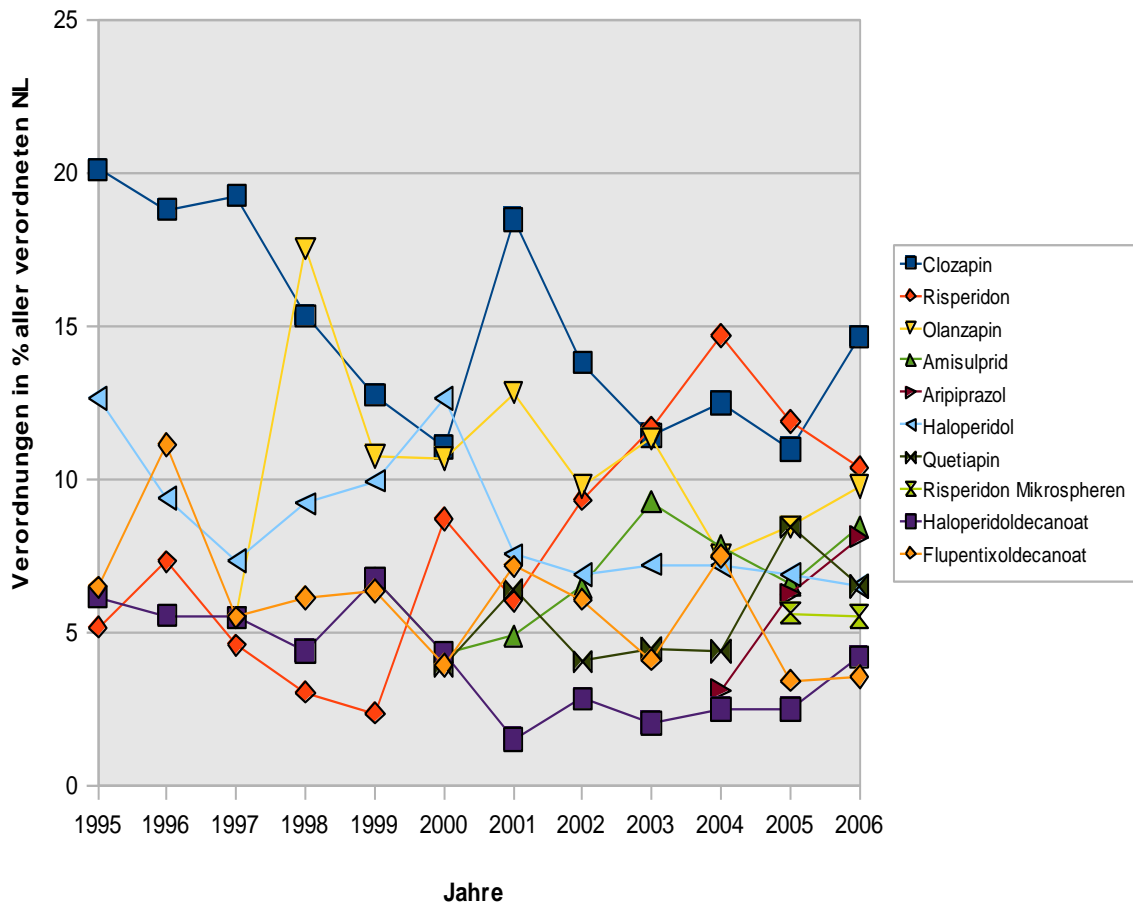
Lorazepam ist im Jahr 1995 wie auch im Jahr 2006 an Rang vier der zehn häufigsten Psychopharmaka vorzufinden. Von 1995 bis 1999 sank Lorazepam von 5% auf 4% aller verordneten Psychopharmaka ab. Bis zum Jahr 2001 verdoppelte sich seine Verordnungshäufigkeit. In den Folgejahren zeigt der Marktanteil von Lorazepam leichte Schwankungen, so dass dieses Medikament im Jahr 2006 ca. 6,5% aller verordneten Psychopharmaka darstellt.

Unter den zehn häufigsten Psychopharmaka im Jahr 2006 ist Valproinsäure an achter Stelle notiert. Von einer Verordnungshäufigkeit von unter 1% aller verordneten Psychopharmaka im Jahr 1995 ausgehend, lässt sich ein stetiger Anstieg der Verordnungszahlen beobachten, so dass Valproinsäure im Jahr 2006 mehr als 4% aller verschriebenen Psychopharmaka ausmachte.

### 3.5.2.2.4.2 Die zehn häufigsten NL



### 2006: Die zehn häufigsten NL in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'



Unter den zehn häufigsten NL in der Therapie der 'Hebephrenen Schizophrenie' aus den Jahren 1995 und 2006 gibt es fünf Übereinstimmungen. Diese NL sind Clozapin, Haloperidol, Flupentixoldecanoat, Haloperidoldecanoat und Risperidon. Clozapin war sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 das am häufigsten verordnete NL, wobei es 20% bzw. 15% aller verordneten NL ausmachte. Die Verordnungszahlen von Clozapin waren über den Zeitraum von 1995 bis 2006 erheblichen Schwankungen ausgesetzt, wobei sie in den Jahren 2000, 2003 und 2005 ihre Tiefpunkte mit einem Anteil von je ca. 11% aller verordneter NL erreichten. Erwähnenswert ist zudem, dass Clozapin im Jahr 2001 - nach den eingebrochenen Verordnungszahlen in den Vorjahren – wieder für ca. 19% aller verordneten NL verantwortlich war. Haloperidol ist das NL, das im Jahr 1995 mit einem Anteil von ca. 13% an allen verordneten NL am zweithäufigsten verschrieben wurde. Nach rückläufigen Verordnungszahlen in den Folgejahren erzielte Haloperidol diesen Wert noch einmal im Jahr 2000. Von 2001 bis 2006 belaufen sich die Verordnungszahlen konstant auf jeweils ca. 7% aller verordneter NL, was den sechsten Platz der Verordnungshäufigkeit im Jahr 2006 zur Folge hat.

Flupentixoldecanoat nahm im Jahr 1995 den vierten Rang der Verordnungshäufigkeit mit einem Anteil von ca. 6% aller verordneten NL ein. Im Jahr 1996 stieg dieser Wert bis auf 11% aller verordneter NL an. Nach wiederholten Schwankungen in den Folgejahren beträgt dieser Wert im Jahr 2006 ca. 4% aller verordneten NL, so dass Flupentixoldecanoat auf Platz zehn obiger Grafik zu finden ist.

Die Verschreibungszahlen von Haloperidoldecanoat belaufen sich im Jahr 1995 auf ca. 6% aller verordneten NL, was den fünften Rang obiger Häufigkeitsverteilung bedeutet. Obwohl Haloperidoldecanoat - nachdem seine Verordnungszahlen im Jahr 2001 nur bei 2% aller verordneten NL lagen - im Jahr 2006 wieder fast die 5%-Marke erreicht, steht es nur noch an neunter Position der häufigsten NL.

Risperidon weist über den erfassten Zeitraum ansteigende Verordnungszahlen auf. Während dieses NL im Jahr 1995 mit einem Anteil von 5% an allen verordneten NL nur auf Platz neun



lag, war es im Jahr 2006 das am zweithäufigsten verschriebene NL, wobei es über 10% aller verordneten NL ausmachte. Im Jahr 2004 war Risperidon sogar das am häufigsten eingesetzte NL mit einer Verordnungshäufigkeit von 15% aller verordneten NL.

Neben genannten Übereinstimmungen zwischen den Jahren 1995 und 2006 gehören folgende Präparate zu den zehn häufigsten NL im Jahr 1995:

Chlorprothixen, das im Jahr 1995 mit einem Anteil von 7% an allen verordneten NL Rang drei einnimmt, pendelt in den Folgejahren zwischen Werten von 4% bis 7% aller verordneten NL.

Fluphenazidecanoat, an sechster Stelle liegend und Fluphenazin, an achter Position liegend, weisen ähnliche Kurvenverläufe auf. Im Jahr 1995 steuerten beide NL noch jeweils einen Anteil von 5% zu allen verordneten NL bei. Bis zum Jahr 2006 wurden beide NL in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie' fast bedeutungslos, was anhand ihrer Verordnungshäufigkeiten von je unter 1% aller verordneten NL nachzuvollziehen ist.

Der Anteil von Levomepromazin an allen verordneten NL beläuft sich im Jahr 1995 auf 5%, woraus sich Platz sieben obiger Häufigkeitsverteilung ergibt. Nach einigen Schwankungen macht dieses NL im Jahr 2006 noch 2% aller verordneten NL aus.

Flupentixol, das sich im Jahr 1995 an zehnter Stelle befindet, liegt über den erfassten Zeitraum hinweg bei einer relativ konstanten Verordnungshäufigkeit von 4% aller verordneten NL.

Im Jahr 2006 sind unter den zehn häufigsten NL ebenfalls fünf weitere NL zu finden. Diese fünf Präparate, nämlich Olanzapin, Amisulprid, Aripiprazol, Quetiapin und Risperidon Mikrosphären sind allesamt dadurch gekennzeichnet, dass ihre Markteinführung erst nach dem Jahr 1995 datiert war.

Olanzapin, das im Jahr 1997 erstmals in obiger Grafik mit einem Marktanteil von 5% aller verordneter NL auftaucht, verursachte 1998 bereits einen Anteil von 17,5% aller verordneten NL. Danach sanken die Verordnungszahlen von Olanzapin jedoch ab, so dass dieses NL im

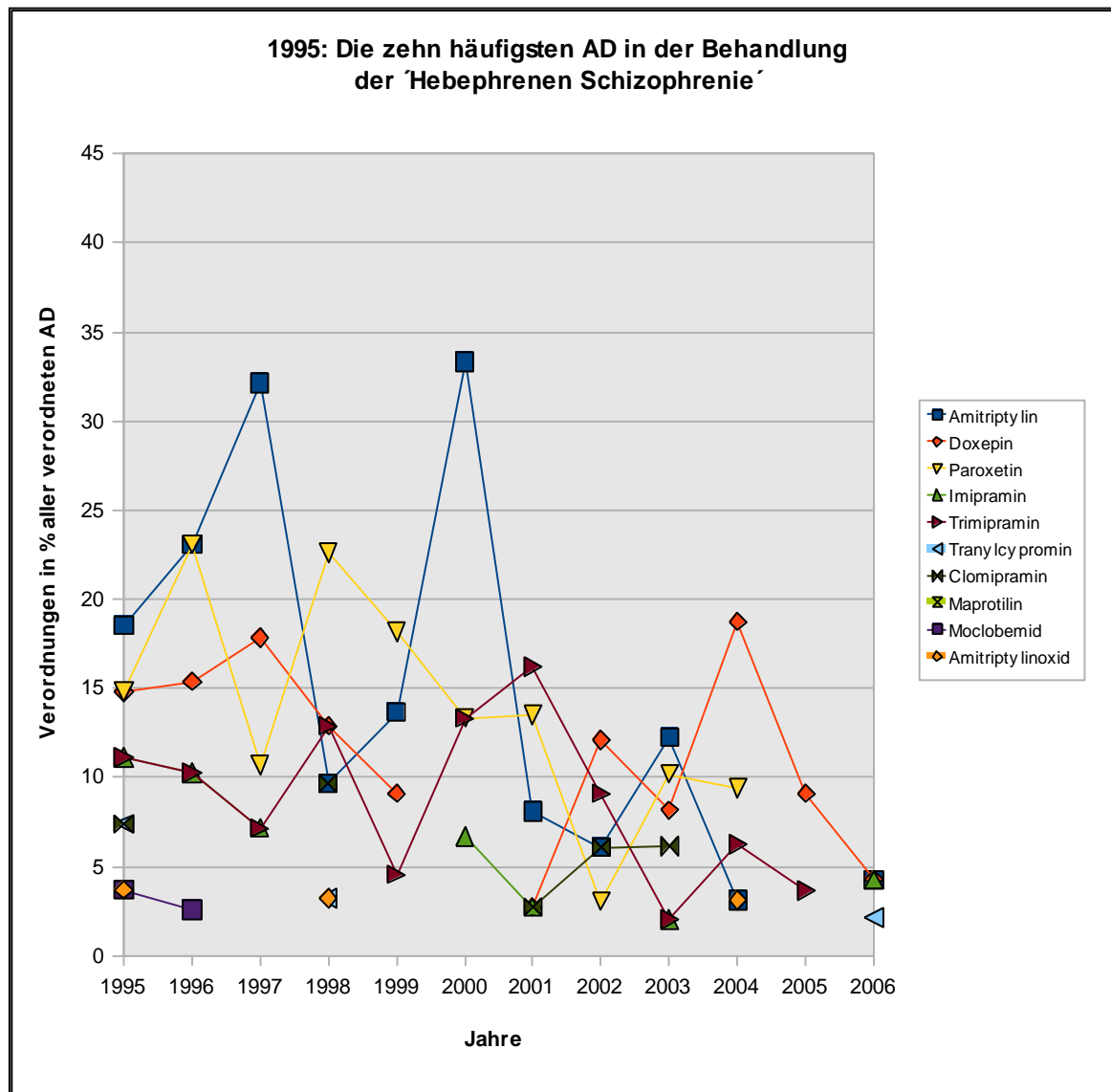
Jahr 2006 nur noch 10% aller verordneter NL ausmachte, woraus sich Platz drei obiger Aufstellung ergibt.

Seit dem Jahr 2000 sind Amisulprid und Quetiapin mit einem Marktanteil von je bereits 4% an allen verordneten NL in obiger Grafik vertreten. Bis zum Jahr 2006 erreicht Amisulprid 8% Verordnungshäufigkeit an allen NL und somit Platz vier, Quetiapin mit einem Anteil von 6% an allen verordneten NL Platz sieben.

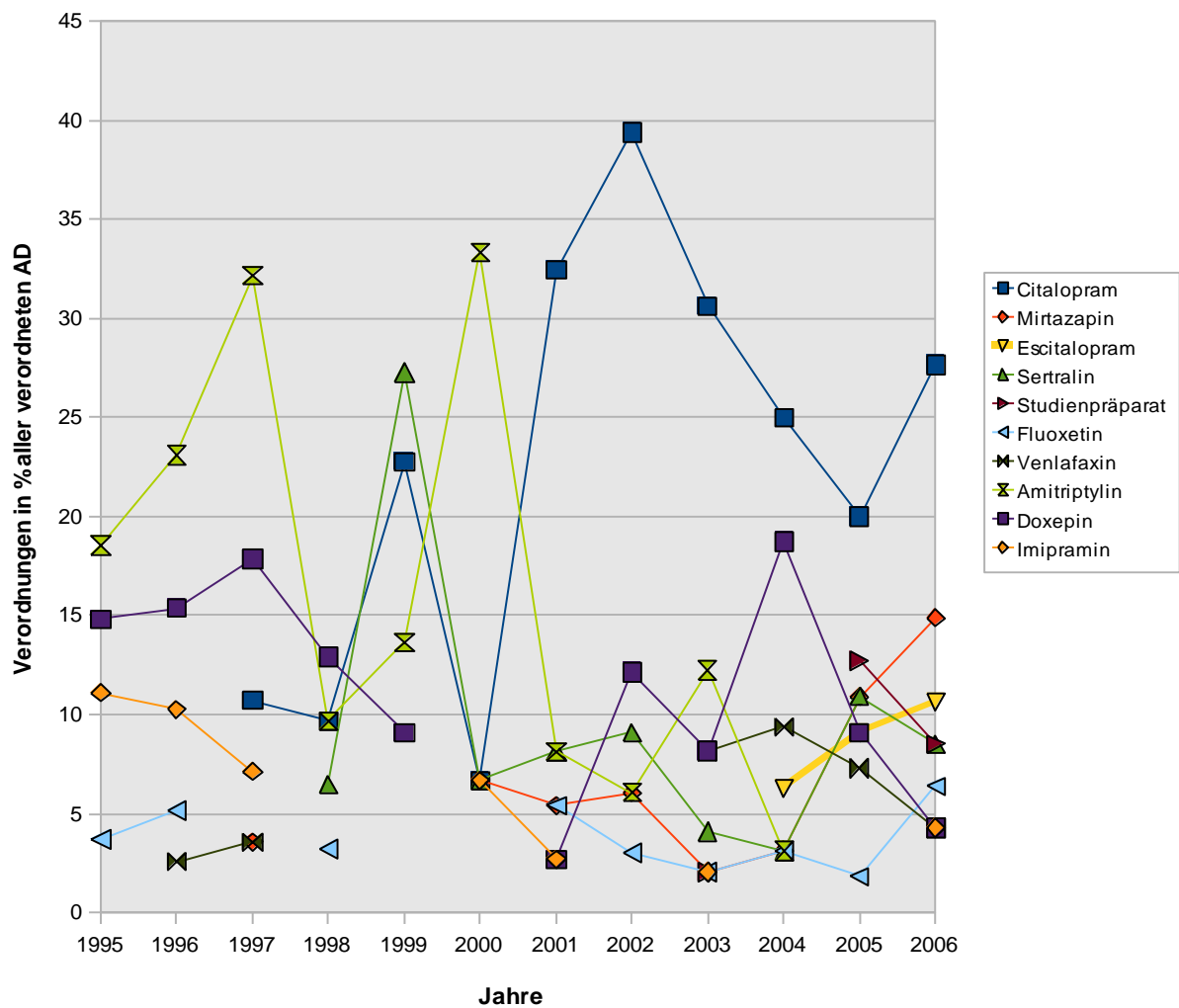
Mit Aripiprazol wird seit 2004 therapiert. Innerhalb von zwei Jahren stiegen die Verordnungszahlen dieses Medikamentes von 3% auf 8% aller verordneter NL im Jahr 2006 an, was Rang fünf bedeutet.

Risperidon Mikrosphären, die seit 2005 in obiger Grafik zu finden sind, lagen in den beiden erfassten Jahren 2005 und 2006 bei je einem Anteil von 5% an allen verordneten NL. Folglich steht dieses Depot-NL auf Platz acht.

### 3.5.2.2.4.3 Die zehn häufigsten AD



### 2006: Die zehn häufigsten AD in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'



Da die Fallzahlen der 'Hebephrenen Schizophrenie' gering sind, sind nur wenige Fälle zum Einsatz von AD bei Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' dokumentiert. Aus diesem Grund weisen obige Grafiken teilweise Kurvenverläufe mit Unterbrechungen oder extremen Schwankungen auf und sind deshalb nur bedingt aussagekräftig.

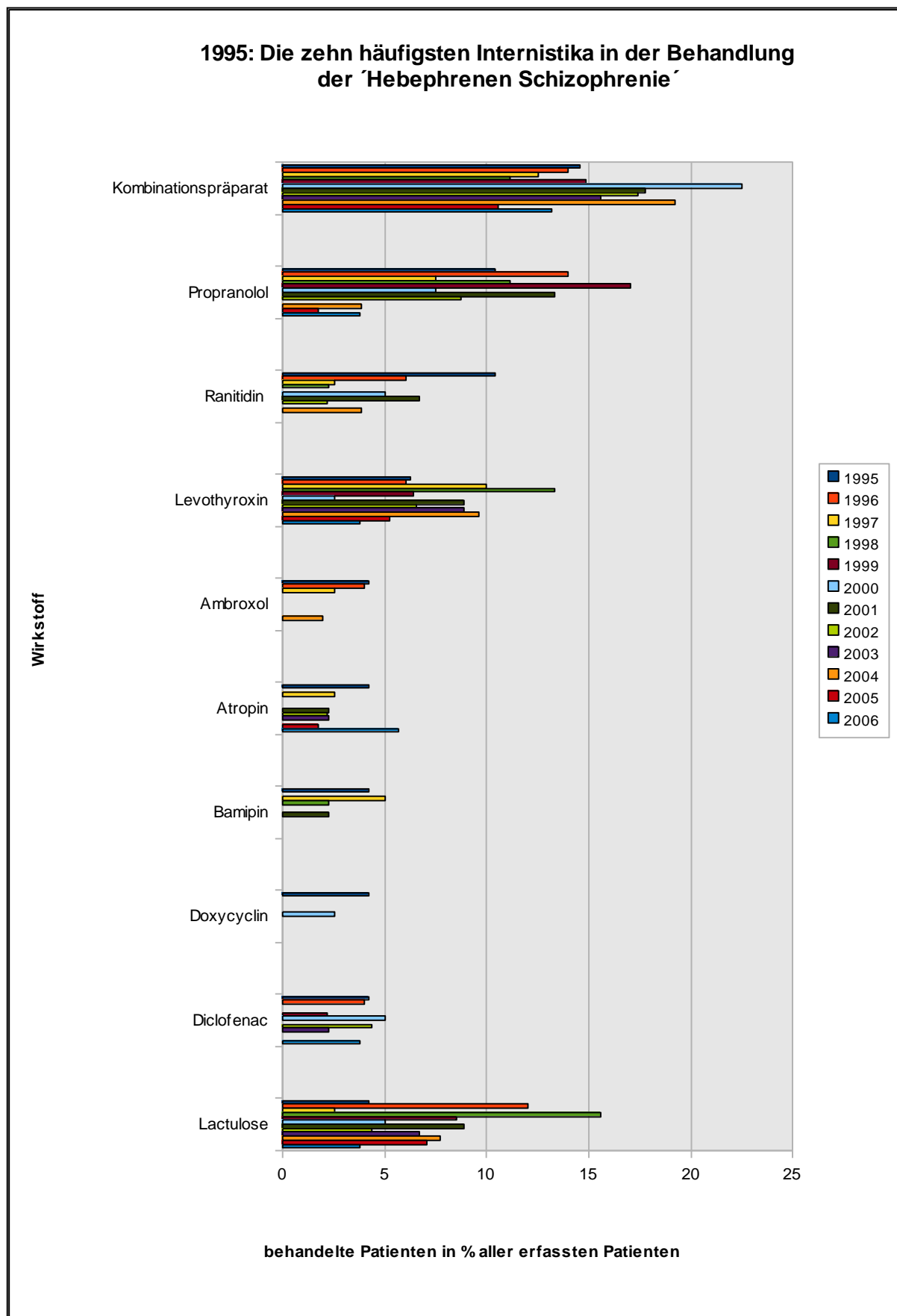
Zu den zehn häufigsten AD im Jahr 1995 zählen Amitriptylin, Doxepin, Paroxetin, Imipramin, Trimipramin, Tranylcypromin, Clomipramin, Maprotilin, Moclobemid und Amitriptylinoxid, wobei die genannten Präparate nach absteigender Verordnungshäufigkeit geordnet wurden.

Unter diesen Medikamenten sind die ersten fünf besonders hervorzuheben, da sie annähernd durchgängige Kurvenverläufe aufweisen und ihnen somit ein fester Stellenwert in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie' zuzuschreiben ist.

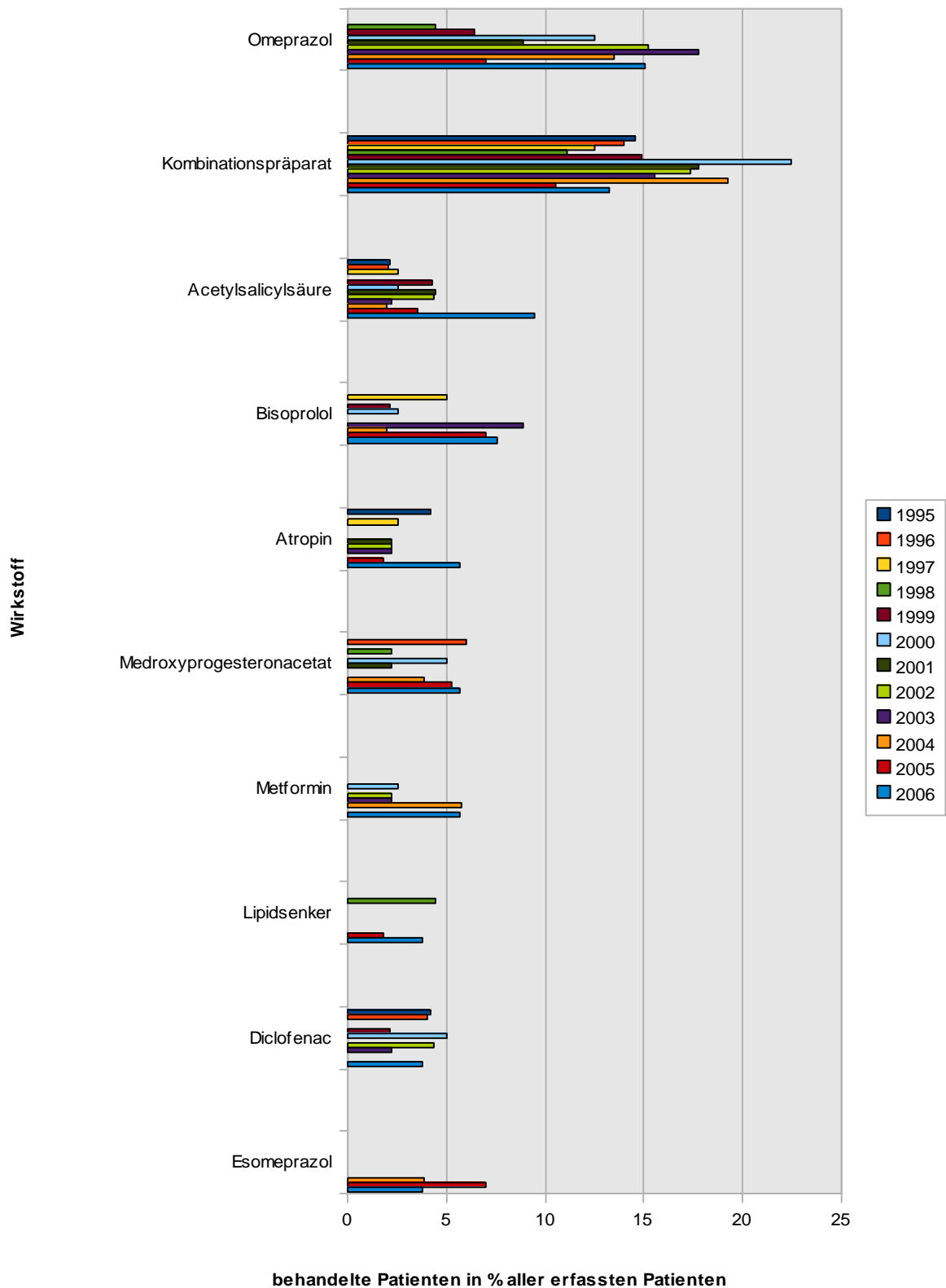
Im Jahr 2006 sind – nach absteigender Häufigkeit geordnet – die zehn häufigsten AD Citalopram, Mirtazapin, Escitalopram, Sertralin, Studienpräparat, Fluoxetin, Venlafaxin, Amitriptylin, Doxepin und Imipramin.

Hierbei kommt Citalopram ein besonderer Stellenwert zu. Es verfügt alleine bzw. seit dem Jahr 2004 mit dem verwandten Präparat Escitalopram zusammen über einen Anteil von ca. 40% an allen verordneten AD.

### 3.5.2.2.4 Die zehn häufigsten Internistika



**2006: Die zehn häufigsten Internistika in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'**



An dieser Stelle liegt ebenso das Problem geringer Fallzahlen vor, weshalb die Kurvenverläufe mancher Medikamente Lücken aufweisen.

Das häufigste Internistikum in der Therapie der 'Hebephrenen Schizophrenie' im Jahr 1995 war das Kombinationspräparat, womit fast 15% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' behandelt wurden. Die Verordnungszahlen dieses Präparates schwanken über den erfassten Gesamtzeitraum zwischen 10% und 23% der F20.1- Patienten. Im Jahr 2006 wurden ca. 13% der F20.1-Patienten mit dem Kombinationspräparat behandelt, das sich an zweiter Stelle der zehn häufigsten Internistika befindet.

An zweiter Position der Verordnungshäufigkeit lag im Jahr 1995 der  $\beta$ -Blocker Propranolol, der mehr als 10% der 295.1-Patienten verschrieben wurde. Trotz anfänglicher Zunahmen der Verordnungshäufigkeit bleiben seine Verordnungszahlen bis zum Jahr 2006 unter 5% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie'.

Der H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist Ranitidin liegt im Jahr 1995 auf Rang drei. Er wurde über 10% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' verabreicht, verliert in den Folgejahren jedoch an Bedeutung.

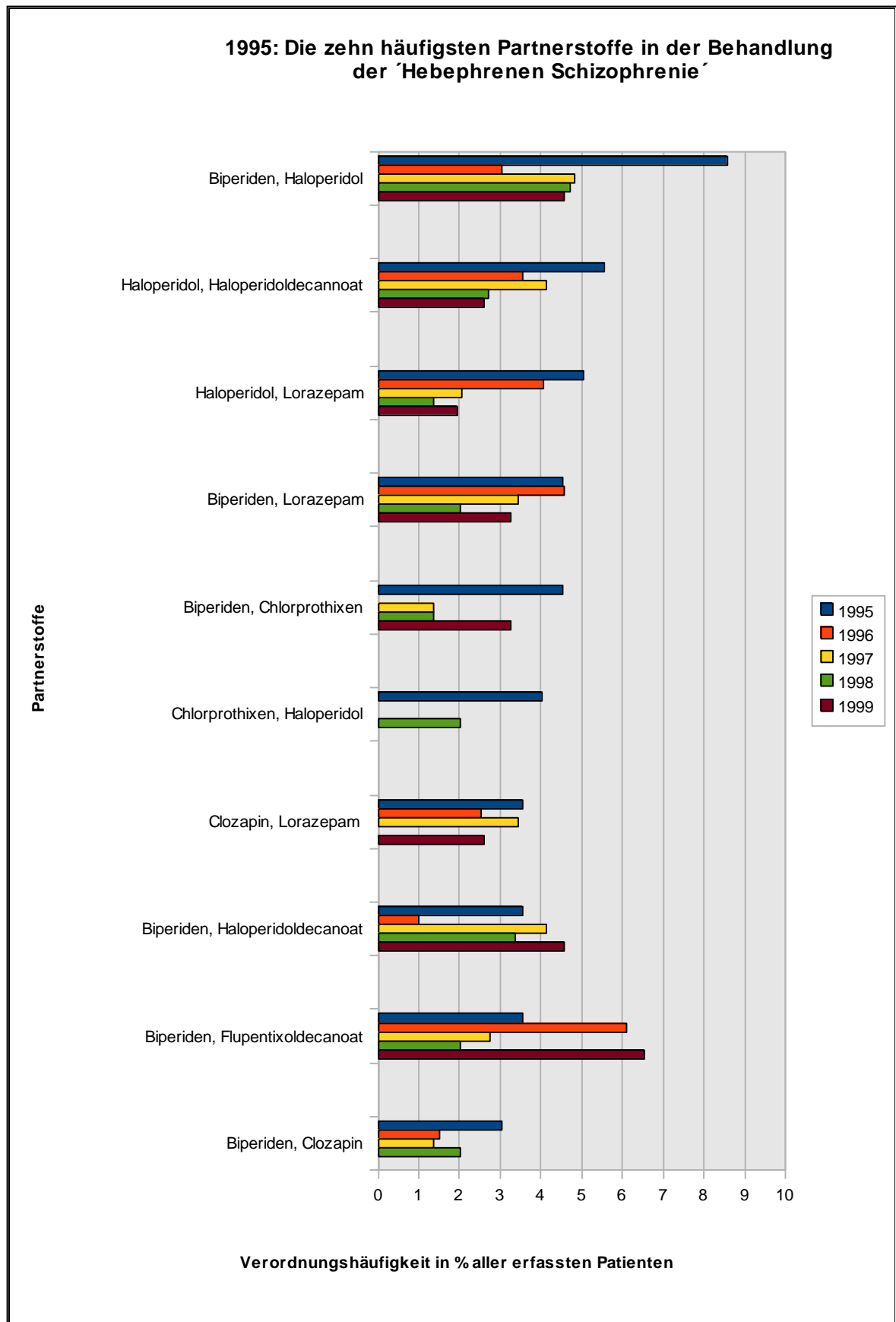
Durchgängige Kurvenverläufe sind desweiteren für Levothyroxin, auf Platz vier liegend und für Lactulose, auf Platz zehn liegend, dokumentiert. Deren Verordnungszahlen schwanken so stark, dass sich kaum Aussagen darüber machen lassen. Die Kurvenverläufe der drei Präparate Ambroxol, Bamipin und Doxycyclin, die allesamt im Jahr 1995 Verschreibungszahlen von unter 5% der 295.1- Patienten aufweisen, lassen sich ebenfalls aufgrund ihrer Lückenhaftigkeit kaum beurteilen.

Im Jahr 1995 sind auf Platz sechs das Spasmolytikum Atropin und auf Rang neun das nichtsteroidale Antirheumatikum (NSAR) Diclofenac anzutreffen, wobei beide jeweils weniger als 5% der 295.1-Patienten gegeben wurden. Diese beiden Medikamente sind im Jahr 2006 mit ähnlichen Verordnungszahlen ebenfalls unter den zehn häufigsten Internistika zu finden. Atropin liegt an fünfter und Diclofenac an neunter Stelle.

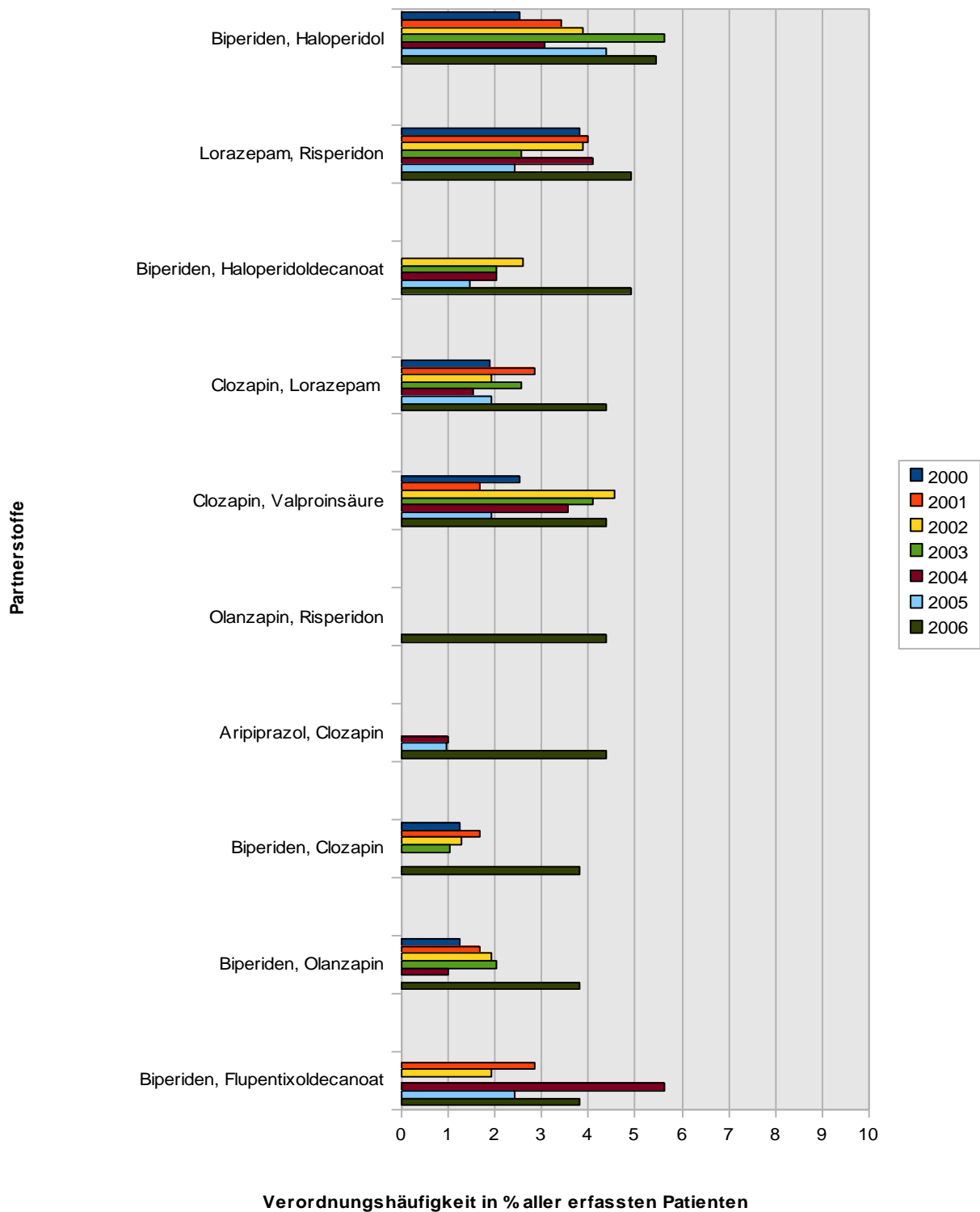


Im Jahr 2006 liegt der PPI Omeprazol, den 15% der F20.1-Patienten einnahmen, an erster Position der häufigsten Internistika. Zudem ist das ähnliche Medikament Esomeprazol, das ca. 5% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' verschrieben wurde, an Platz zehn zu finden. Im Jahr 2006 steht der COX-Hemmer Acetylsalicylsäure an dritter Position, der  $\beta$ -Blocker Bisoprolol an vierter Stelle, das Gestagen Medroxyprogesteron an Rang sechs. Außerdem sind im Jahr 2006 zwei Medikamente zur Therapie metabolischer Komplikationen unter den zehn häufigsten Internistika zu finden. Diese sind auf Platz sieben das Biguanid Metformin und auf Rang acht der Lipidsenker.

### 3.5.2.2.5 Partnerstoffe



## 2006: Die zehn häufigsten Partnerstoffe in der Behandlung der 'Hebephrenen Schizophrenie'



Es gibt fünf Überschneidungen zwischen den zehn häufigsten Partnerstoffen aus den Jahren 1995 und 2006. Diese sind die Kombinationen aus Biperiden und Haloperidol, Clozapin und Lorazepam, Biperiden und Haloperidoldecanoat, Biperiden und Flupentixoldecanoat, Biperiden und Clozapin.

Die häufigste Kombination, nämlich Biperiden und Haloperidol, wurde im Jahr 1995 fast 9% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' verordnet. Die Verordnungszahlen nahmen in den Folgejahren bis auf 2,5% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' im Jahr 2000 ab. Im Jahr 2006 griff man auf diese Kombination bei der Behandlung von 5,5% der F20.1-Patienten zurück.

Die Partnerstoffe Clozapin und Lorazepam wurden im Jahr 1995 3,5% der 295.1-Patienten verschrieben. Daraufhin reduzierten sich die Verordnungszahlen etwas, um im Jahr 2006 wiederum bis auf 4,5% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' anzusteigen.

Ungefähr 3,5% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' wurden im Jahr 1995 mit der Kombination aus Biperiden und Haloperidoldecanoat therapiert. Im Jahr 2006 waren es sogar 5% der F20.1-Patienten, was dieser Kombination den dritten Platz der Häufigkeitsverteilung einbrachte.

Die Partnerstoffe Biperiden und Flupentixoldecanoat wurden in den Jahren 1995 und 2006 jeweils knapp 4% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' verabreicht. Zwischenzeitlich lagen die Verordnungszahlen dieser Kombination sogar bei 6,5% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' im Jahr 1999.

Biperiden und Clozapin wurden in Kombination 3% der 295.1-Patienten im Jahr 1995 bzw. ca. 4% der F20.1-Patienten im Jahr 2006 verordnet.

Neben genannten Übereinstimmungen wurden im Jahr 1995 zudem folgende Kombinationen häufig angewandt:

Mit der Kombination aus Haloperidol und Haloperidoldecanoat wurden im Jahr 1995 5,5% der 295.1-Patienten therapiert, weshalb diese Kombination die zweithäufigste in diesem Jahr

war. In den Folgejahren waren die Verordnungszahlen dieser Kombination rückläufig, so dass sie im Jahr 1999 nur noch bei 2,5% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' zum Einsatz kam.

An dritter Stelle der Häufigkeitsverteilung sind im Jahr 1995 mit einer Verordnungshäufigkeit von 5% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' die Partnerstoffe Haloperidol und Lorazepam zu finden. Diese Kombination zeigt ebenfalls abnehmende Verordnungszahlen.

Zudem wurden im Jahr 1995 4,5% der F20.1-Patienten mit der Kombination Biperiden und Lorazepam behandelt. Diese beiden Stoffe weisen ebenso rückläufige Verordnungszahlen auf. Außerdem kamen im Jahr 1995 in der Therapie der 'Hebephrenen Schizophrenie' die Partnerstoffe Biperiden und Chlorprothixen bzw. Chlorprothixen und Haloperidol zum Einsatz, die jeweils ca. 4% der erfassten Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' verabreicht wurden.

Im Jahr 2006 sind überdies folgende Kombinationen unter den zehn häufigsten Partnerstoffen vorzufinden:

An zweiter Stelle liegt die Kombination aus Lorazepam und Risperidon, die - nach etwas geringeren Verordnungszahlen in den Vorjahren - im Jahr 2006 5% der F20.1-Patienten gegeben wurde.

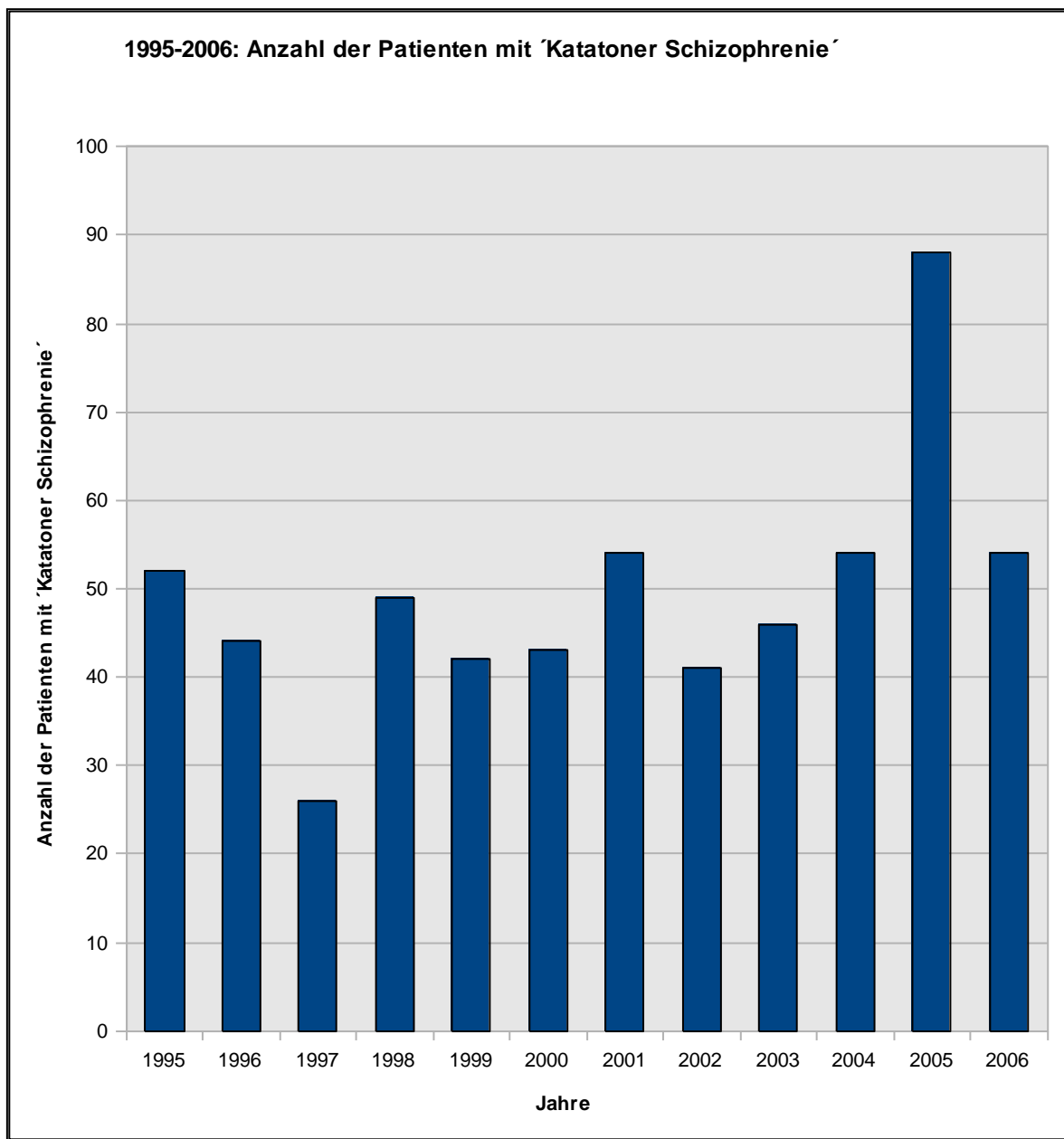
Mit einer Häufigkeit von über 4% der Patienten mit 'Hebephrener Schizophrenie' wurden im Jahr 2006 die Kombinationen aus Clozapin und Valproinsäure, Olanzapin und Risperidon, Aripiprazol und Clozapin verordnet. Hierbei ist anzumerken, dass für die Partnerstoffe Clozapin und Valproinsäure seit 2000 durchgängige, ansteigende Verordnungszahlen dokumentiert sind, wohingegen die anderen beiden Kombinationen aufgrund der späteren Markteinführung der Einzelsubstanzen eine relative Novität darstellen.

Fast 4% der F20.1- Patienten wurden im Jahr 2006 mit den Stoffen Biperiden und Olanzapin therapiert. Im Vergleich zu den Vorjahren sind die Verordnungszahlen dieser Kombination stark angestiegen.

### 3.6 Katatone Schizophrenie

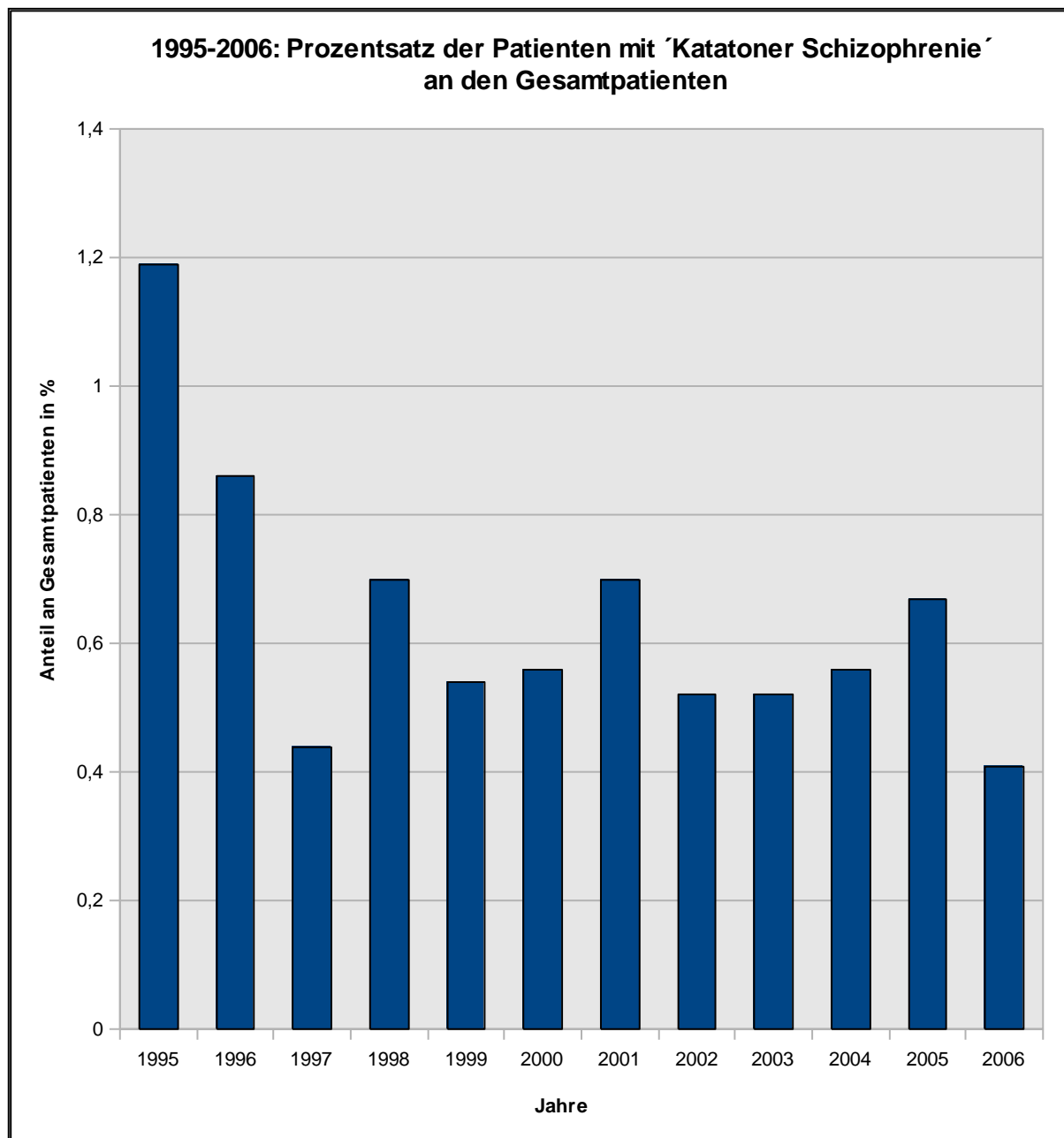
#### 3.6.1 Patientenkollektiv

##### 3.6.1.1 Anzahl der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'



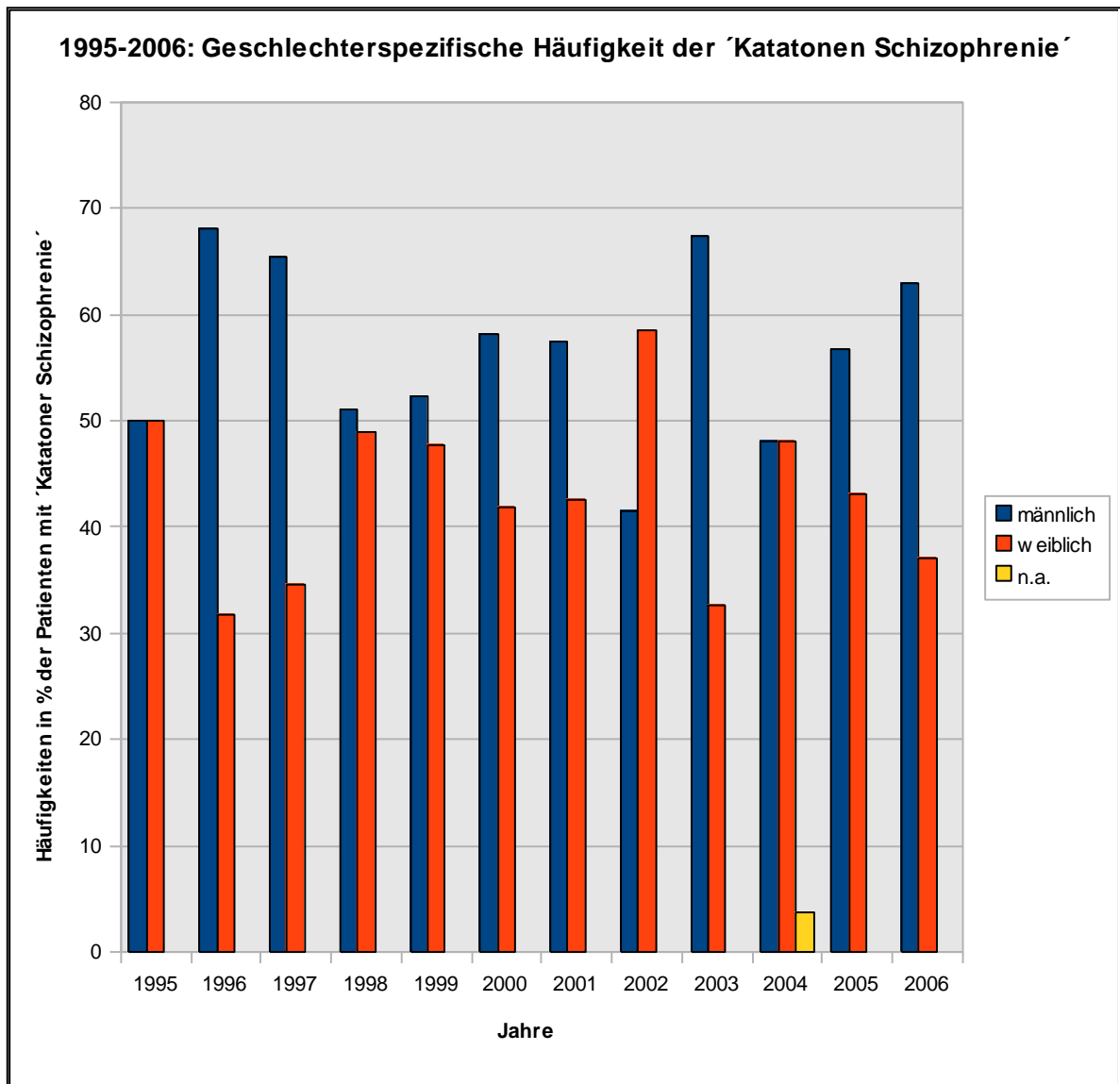
Die Anzahl der Patienten mit Diagnose 'Katatone Schizophrenie' (295.2/F20.2) liegt im Zeitraum von 1995 bis 2006 zumeist zwischen 40 und 55 pro Jahr. Ausnahmen stellen die Jahre 1997 und 2005 dar, in denen jeweils knapp 30 bzw. knapp 90 Patienten registriert wurden.

### 3.6.1.2 Anteil der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' an den Gesamtpatienten



Der Anteil der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' an den Gesamtpatienten in den AGATE-Kliniken betrug im Jahr 1995 1,2%. Dieser Wert sank daraufhin rasch ab, so dass die Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' von 1997 bis 2006 je 0,4% bis 0,7% der Gesamtpatienten stellten.

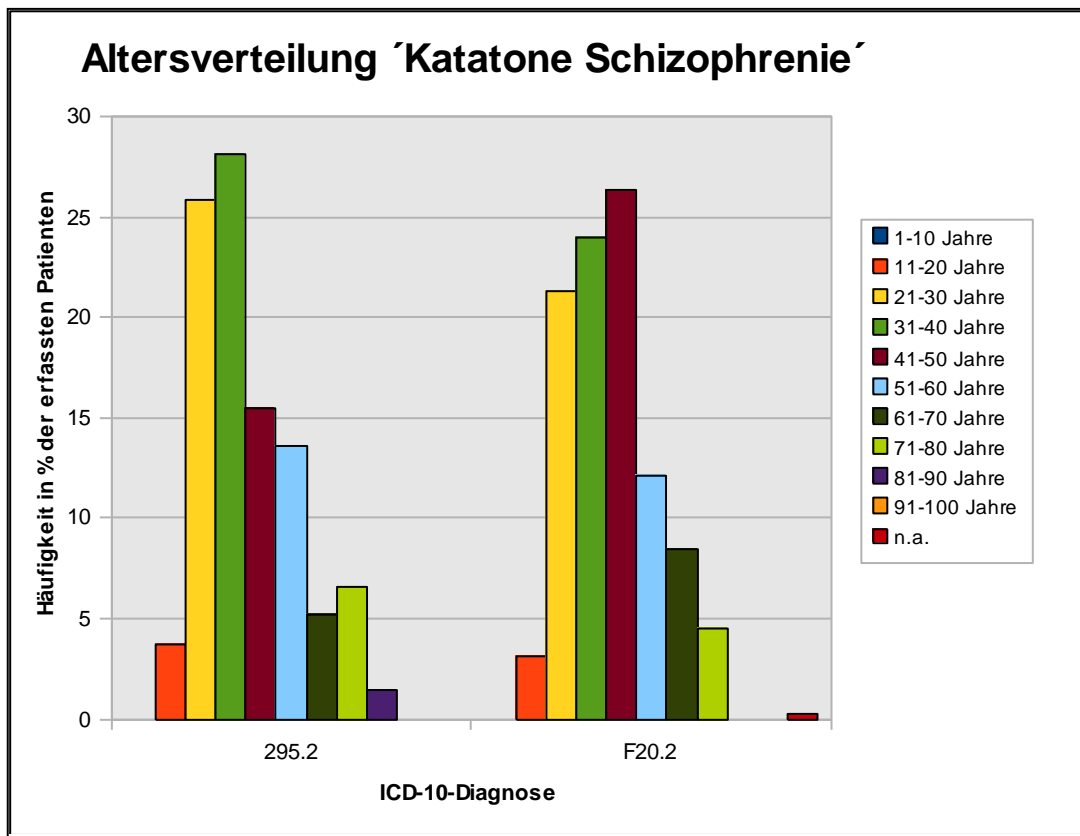
### 3.6.1.3 Geschlechterverteilung



Aus obiger Grafik ergibt sich, dass die 'Katatone Schizophrenie' bevorzugt das männliche Geschlecht befällt. Meist liegt der Anteil männlicher Patienten zwischen 55% und 65% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'. Ausnahmen stellen die Jahre 1995 und 2004 dar, in denen gleich viele Männer und Frauen befallen waren. Im Jahr 2002 waren mit einem Anteil von fast 60% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' die weiblichen Patienten sogar in der Überzahl. Dieses unterschiedliche Bild ist wohl auf die geringen Fallzahlen dieser Krankheit zurückzuführen.



### 3.6.1.4 Altersverteilung



Die am häufigsten betroffene Altersgruppe wechselt von der ICD-9-Altersverteilung aus den Jahren 1995 bis 1999 zur ICD-10-Altersverteilung aus den Jahren 2000 bis 2006. Von 1995 bis 1999 waren die 31- bis 40-Jährigen mit einem Anteil von 28% der Patienten mit Diagnose 295.2 am häufigsten erkrankt. Ihr Anteil machte von 2000 bis 2006 nur noch 24% der F20.2-Patienten aus, weshalb sie auf Platz zwei abrutschten.

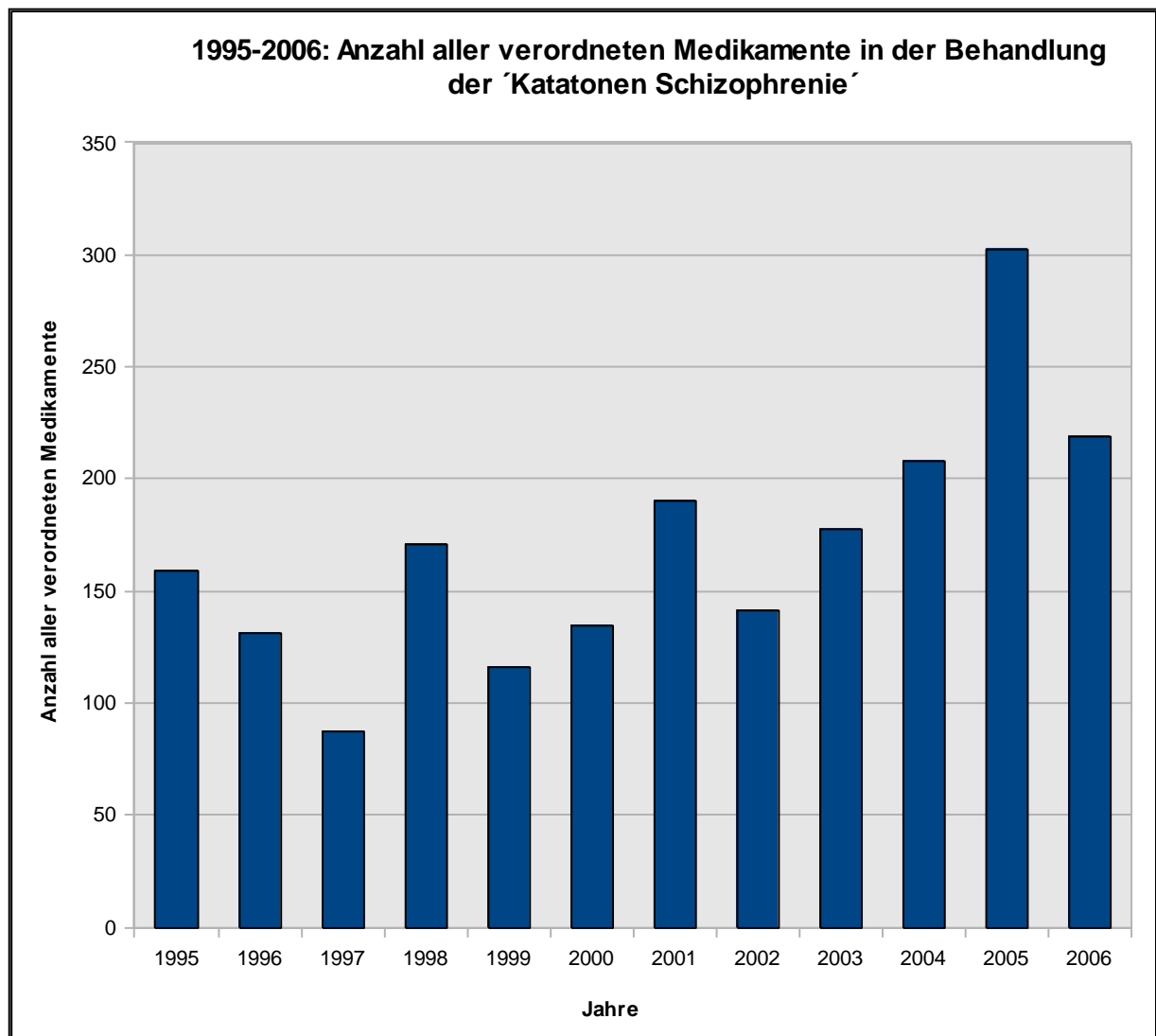
Auffällig ist, dass der Prozentsatz der erkrankten 41- bis 50-Jährigen stark anstieg. Während diese Altersgruppe nur 15% der 295.2-Patienten stellte, lieferte sie mehr als ein Viertel der F20.2-Patienten. Demzufolge ist die Gruppe der 41- bis 50-Jährigen von 2000 bis 2006 an Platz eins der Altersverteilung zu finden.

Mit einem Anteil von über 25% der 295.2-Patienten liegen die 21- bis 30-Jährigen an Platz zwei der ICD-9-Altersverteilung. In der ICD-10-Altersverteilung sind sie mit einem Anteil von 21% der F20.2-Patienten an dritter Stelle zu finden. Dann folgt die Gruppe der 51- bis 60-

Jährigen mit einem relativ konstanten Anteil von ca. 13% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'. Die 61- bis 70-Jährigen stellen in der ICD-10-Altersverteilung fast 10% der F20.2-Patienten. In beiden Altersverteilungen repräsentieren die Gruppen der 11- bis 20-Jährigen und der 71- bis 80-Jährigen jeweils ca. 5% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'

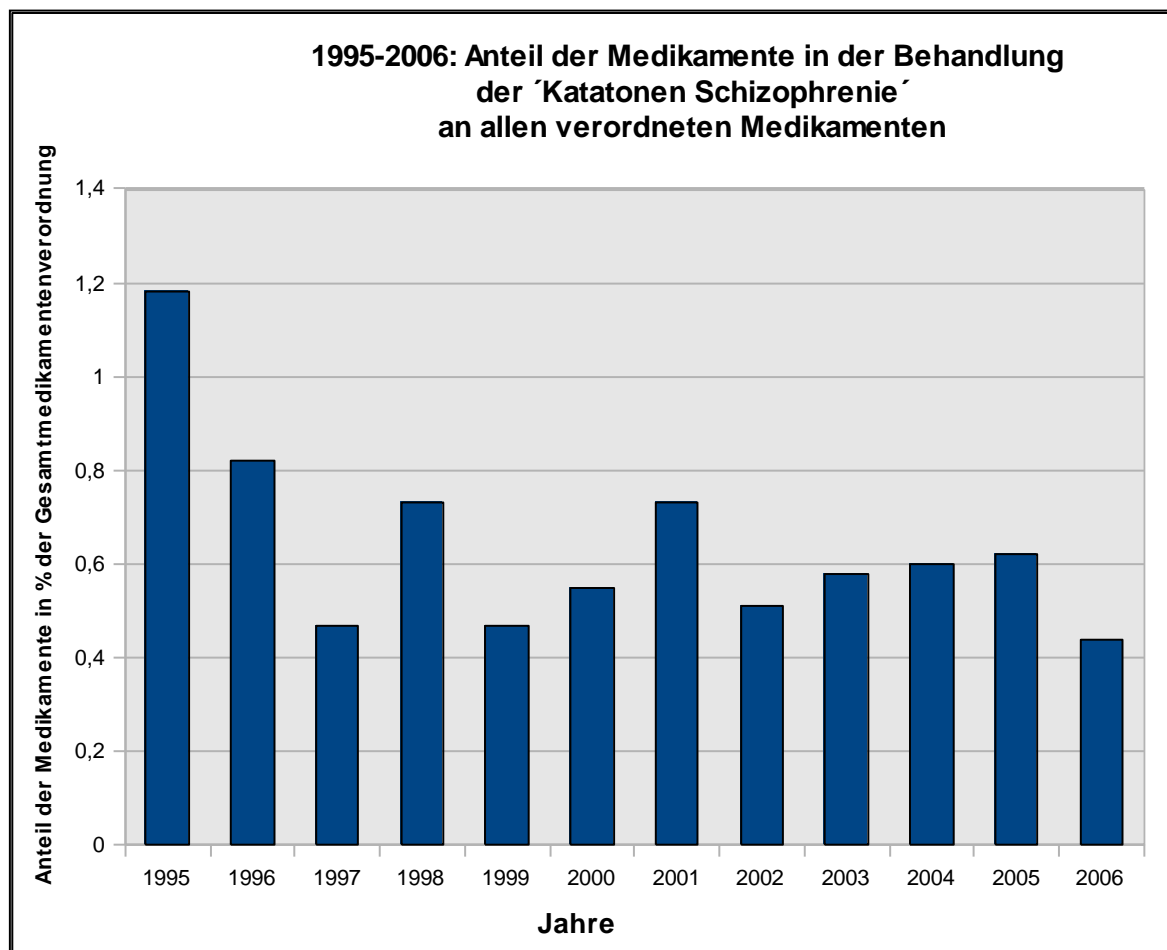
### **3.6.2 Medikamentöse Behandlung**

#### **3.6.2.1 Anzahl der verordneten Medikamente**



Der Kurvenverlauf dieser Grafik zeigt Parallelen zur Anzahl der Patienten, wobei hier eine leicht ansteigende Tendenz in der Anzahl der verordneten Medikamente auszumachen ist. Diese ansteigende Tendenz lässt sich anhand folgender Grafik quantifizieren:

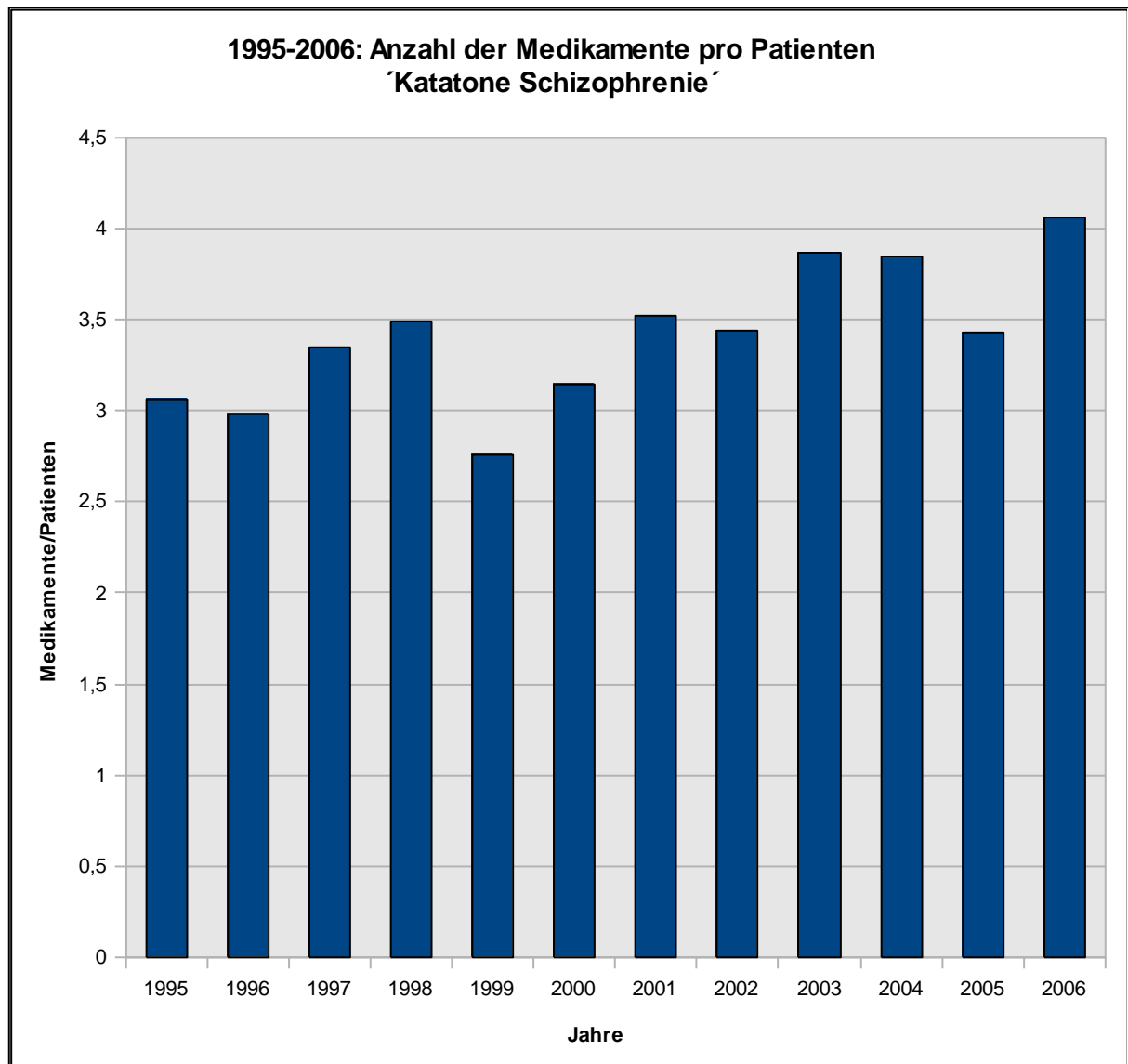
**Anteil der Medikamente in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie' an allen verordneten Medikamenten**



Der Anteil der Medikamente an der Gesamtmedikation in den AGATE-Kliniken, die zur Therapie von Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' eingesetzt werden, liegt im Zeitraum von 1995 bis 2006 meist zwischen 0,5 und 0,8% an allen verordneten Medikamenten. Bemerkenswert ist jedoch, dass der Anteil der Medikamente an der Gesamtmedikation seit

2001 stets etwas mehr beträgt als der Anteil der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' an den Gesamtpatienten.

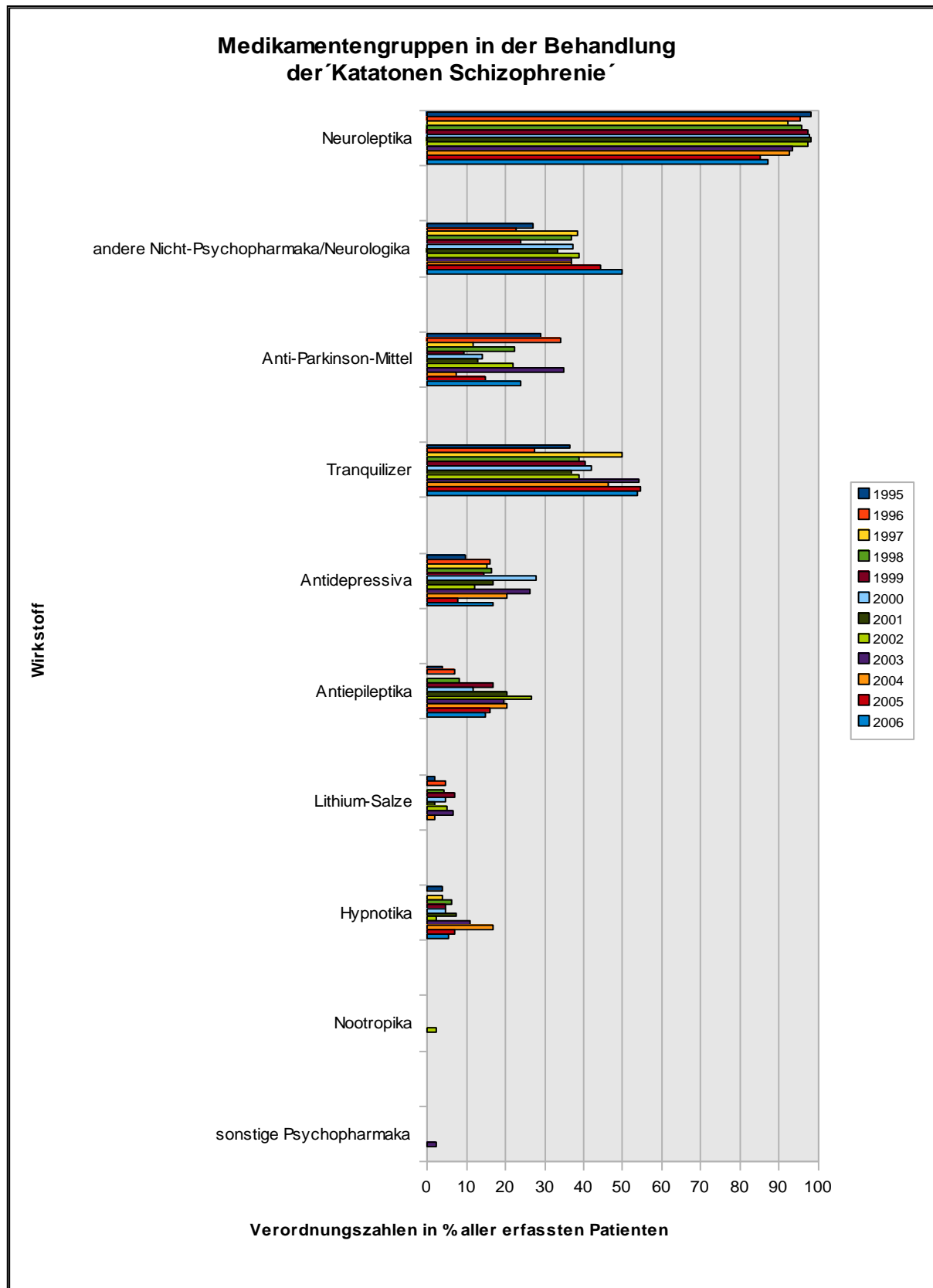
### Anzahl der Medikamente pro Patienten



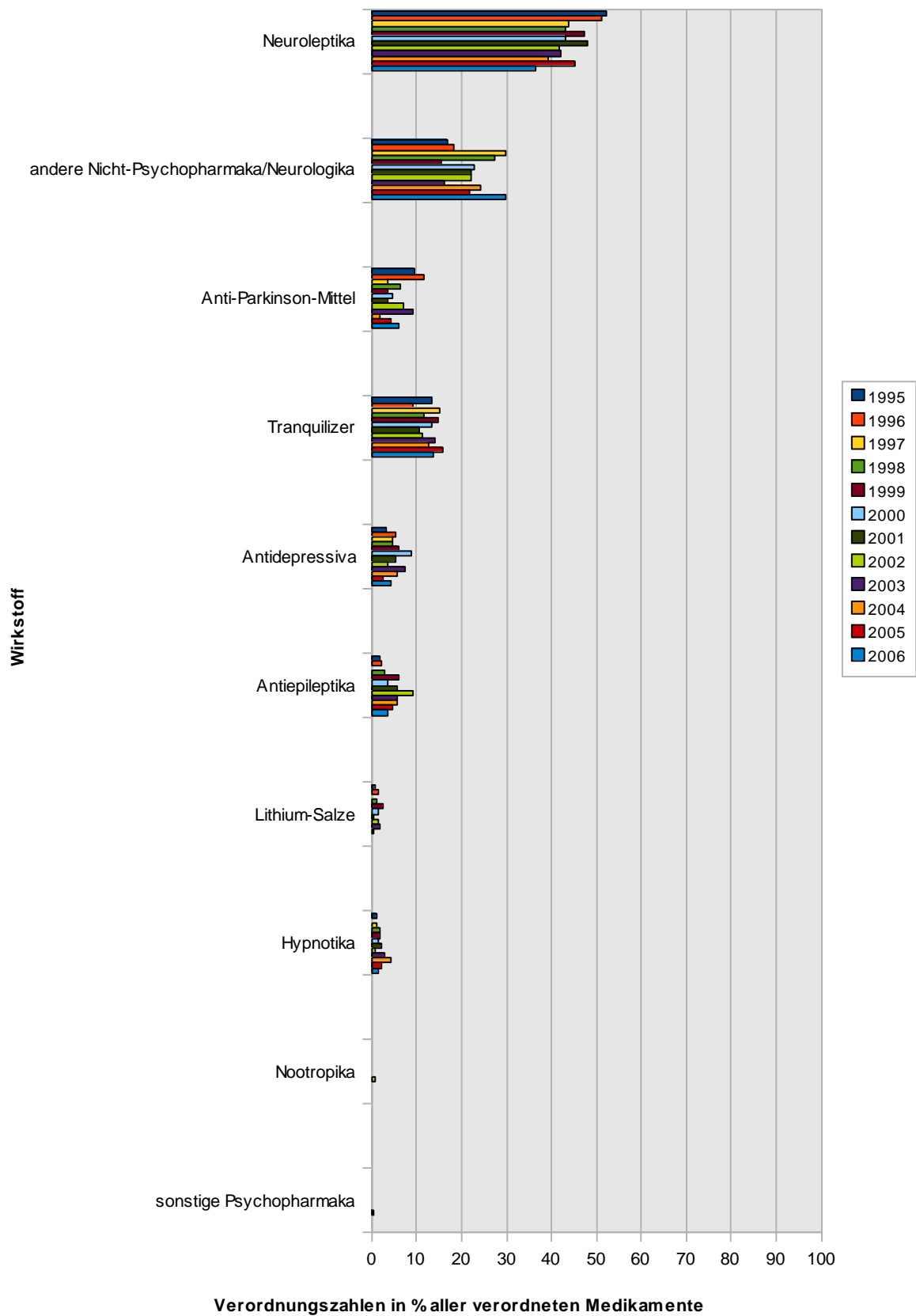
Obige Grafik zeigt, dass die Anzahl an Medikamenten, die durchschnittlich einem Patienten verabreicht wurden von 3,1 im Jahr 1995 auf 4,1 im Jahr 2006 angestiegen ist. Eine Ausnahme ist das Jahr 1999 als im Durchschnitt nur 2,8 Medikamente pro Patient zum Einsatz kamen.

### 3.6.2.2 Art der verordneten Medikamente

#### 3.6.2.2.1 Medikamentengruppen



## Medikamentengruppen in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'



In der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie' werden bei fast allen Patienten NL eingesetzt. Allerdings ging der Anteil an Patienten, die mit NL therapiert werden von ca. 98% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' in den Jahren 1995 bis 2002 auf ca. 87% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' im Jahr 2006 zurück. Dementsprechend sank ihr Beitrag zur Gesamtmedikamentenverordnung von über 50% auf unter 40%.

Der Kurvenverlauf der Nicht-Psychopharmaka zeigt ansteigende Verordnungszahlen. Während im Jahr 1995 nur knapp 30% der 295.2-Patienten Nicht-Psychopharmaka erhielten, wurde im Jahr 2006 die Hälfte der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' zusätzlich mit Nicht-Psychopharmaka behandelt, was dieser Medikamentengruppe einen Anteil von 30% an der Gesamtmedikamentenverordnung einbringt.

Die grafische Darstellung der Therapie mit APM ist von stark schwankenden Werten geprägt und demzufolge nur schwer zu beurteilen. So wurden z.B. im Jahr 2003 35% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' mit APM behandelt, im Jahr 2004 nur 8% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'. Ein Viertel der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' wurde im Jahr 2006 mit APM therapiert, was einem Anteil von ca. 6% an der Gesamtmedikamentenverordnung entspricht.

Von 1995 bis 2006 kamen vermehrt Tranquilizer in der Therapie der 'Katatonen Schizophrenie' zum Einsatz. Während im Jahr 1995 nur 35% der 295.2-Patienten Tranquilizer erhielten, stieg ihr Anteil bis zum Jahr 2006 auf 55% der F20.2-Patienten. Tranquilizer machten somit im Jahr 2006 13% aller verordneter Medikamente aus.

AD werden im Erfassungszeitraum 15% bis 20% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' verabreicht, wobei diese Werte vereinzelt schwanken. Dementsprechend steuern AD ca. 5% zur Gesamtmedikamentenverordnung bei.

Der Anteil an Patienten, die mit AEP behandelt wurden, stieg von unter 5% der 295.2-Patienten im Jahr 1995 auf über ein Viertel der F-Patienten im Jahr 2002 an. Daraufhin nahmen die Verordnungszahlen der AEP ab, so dass im Jahr 2006 nur noch 15% der F20.2-

Patienten mit dieser Medikamentengruppe therapiert wurden, was etwa einem Anteil von 4% an der Gesamtmedikamentenverordnung gleichkommt.

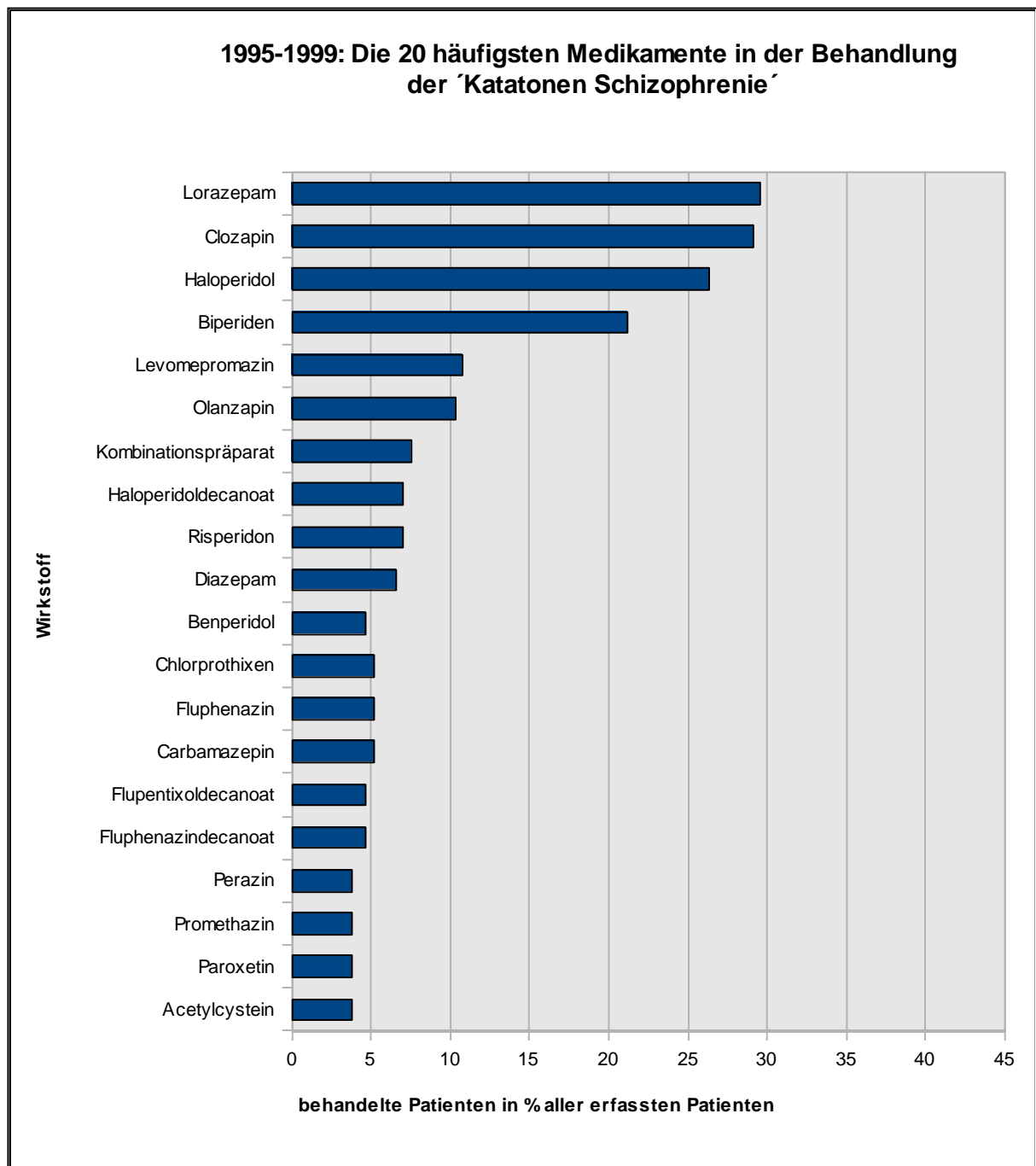
Die Gruppe der Patienten, die Lithium-Salze erhielten, ist über den Zeitraum von 1995 bis 2006 bei ca. 5% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' anzusiedeln, was knapp 3% aller verordneten Medikamente entspricht.

Für die Gruppe der Hypnotika sind von 1995 bis 2004 ansteigende Verordnungszahlen auszumachen. Von 17% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' im Jahr 2004 ausgehend, sinken sie auf 6% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' im Jahr 2006 ab, was einen Anteil von ca. 3% an der Gesamtmedikamentenverordnung zur Folge hat.

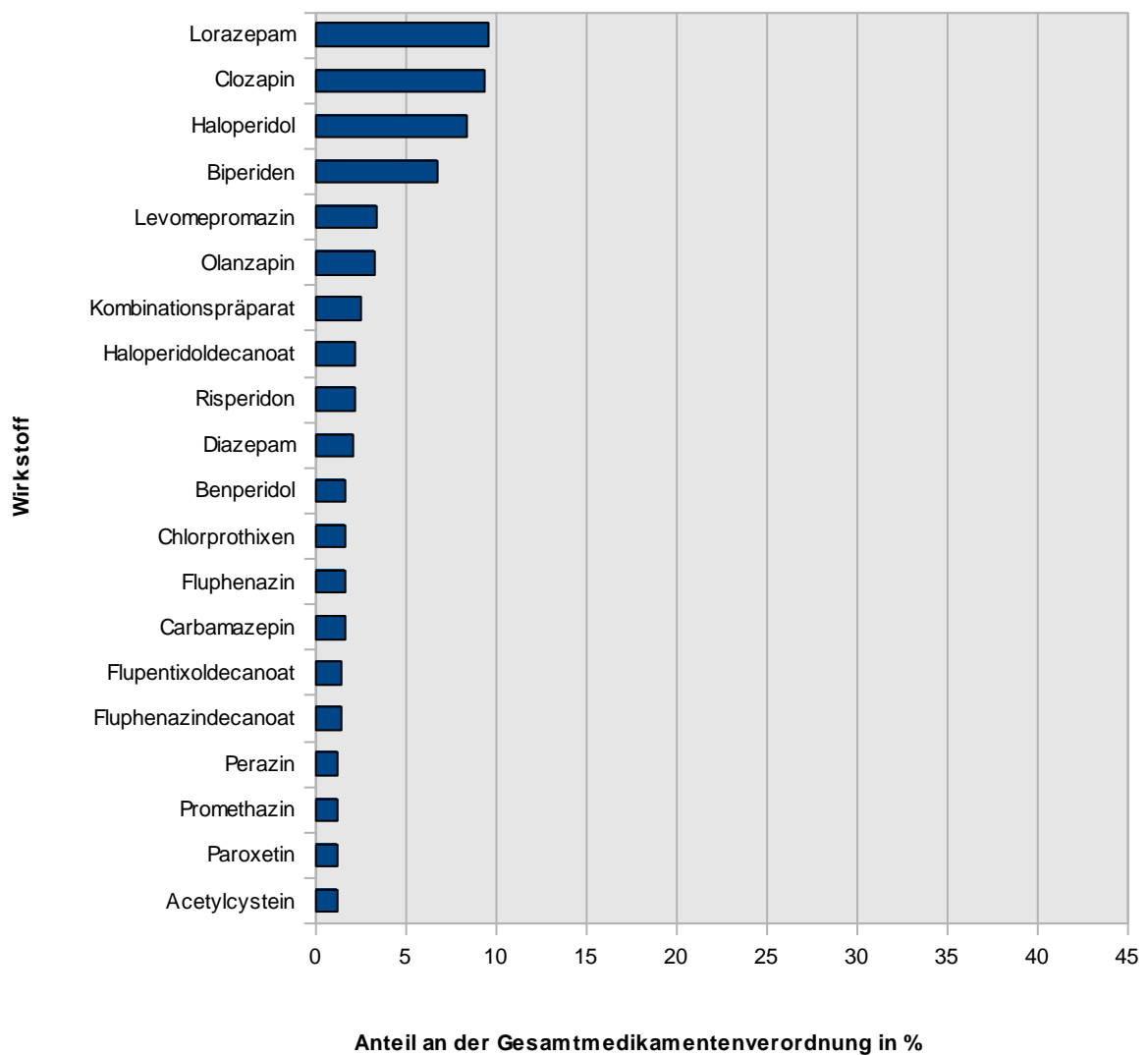
Die Nootropika und 'Sonstigen Psychopharmaka' sind aufgrund ihrer äußerst geringen Verordnungszahlen zu vernachlässigen.



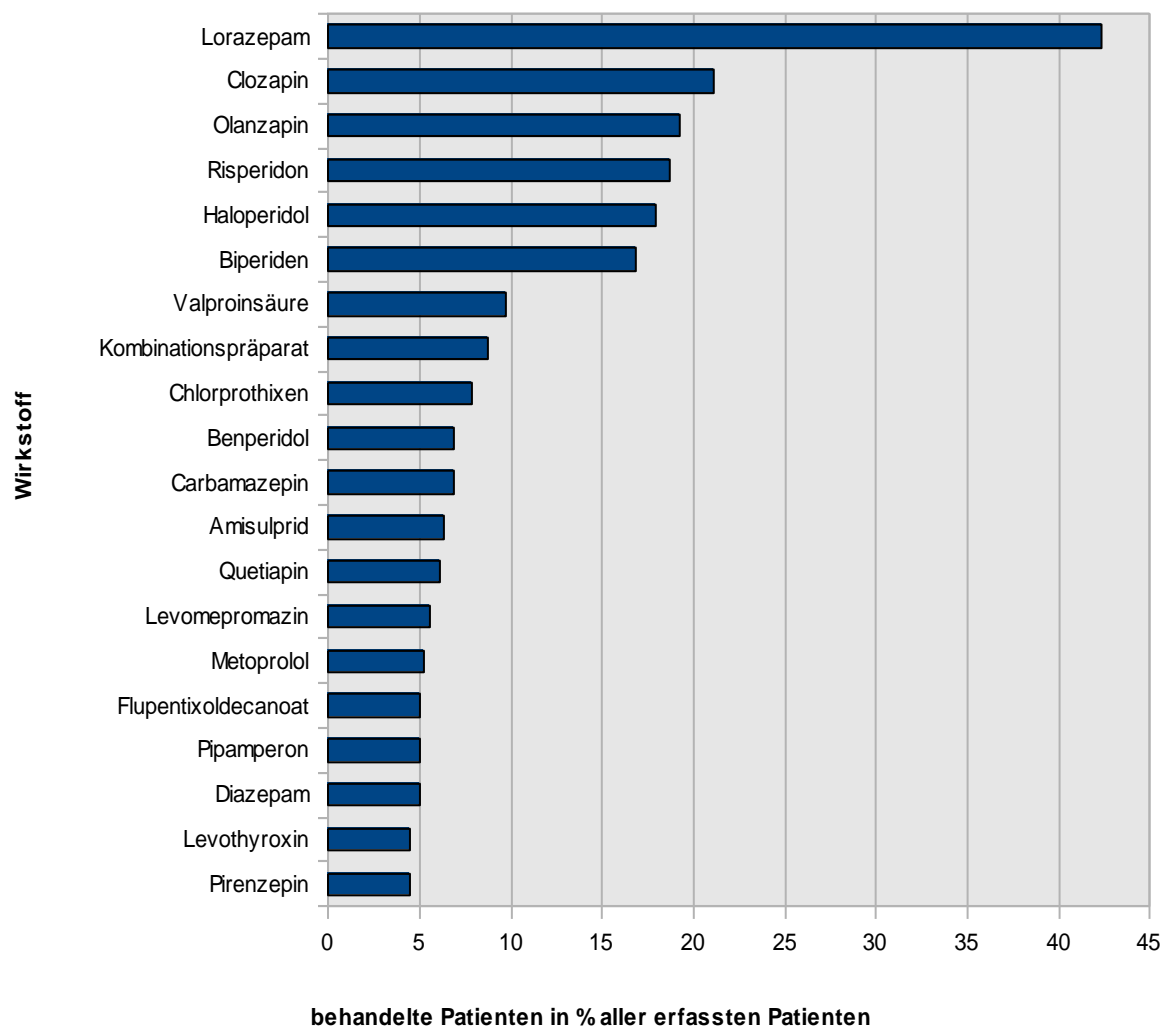
### 3.6.2.2.2 Die 20 häufigsten Medikamente



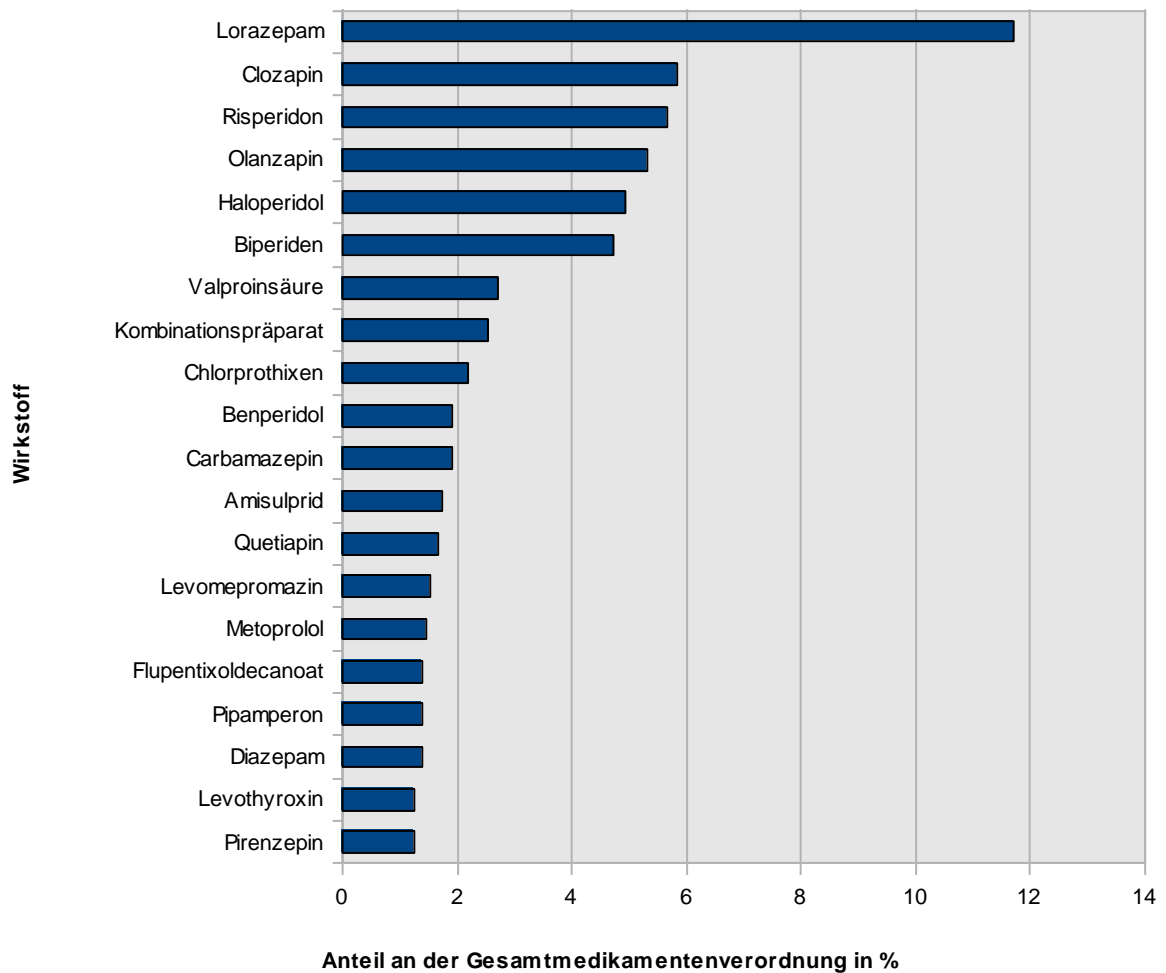
### 1995-1999: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'



### 2000-2006: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'



### 2000-2006: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'



Unter den 20 häufigsten Medikamenten sind neben zahlreichen NL im Zeitraum von 1995 bis 1999 sechs Nicht-Psychopharmaka, von 2000 bis 2006 sogar neun Nicht-Psychopharmaka zu finden. Dabei befinden sich jeweils vier Nicht-Psychopharmaka unter den zehn häufigsten Medikamenten.

In beiden erfassten Zeiträumen gehören folgende fünf Medikamente zu den 20 häufigsten: Lorazepam, Biperiden, Kombinationspräparat, Diazepam und Carbamazepin.

Mit dem BZD Lorazepam wurden von 1995 bis 1999 fast 30% der 295.2-Patienten, von 2000 bis 2006 sogar 42% der F20.2-Patienten behandelt. Dem entspricht ein Anteil von 10% bzw. 12% an allen verordneten Medikamenten. Somit war Lorazepam in beiden erfassten Zeiträumen das am häufigsten verschriebene Präparat.

Das Anticholinergikum Biperiden lag im erfassten ICD-9-Zeitraum auf Platz vier, wobei es 21% der 295.2-Patienten gegeben wurde. Von 2000 bis 2006 wurde es zur Therapie von 17% der F20.2-Patienten eingesetzt und ist somit an sechster Stelle anzutreffen. Daraus ergibt sich jeweils ein Anteil von 7% bzw. 5% an der Gesamtmedikamentenverordnung.

Das Kombinationspräparat erhielten 7% der 295.2-Patienten, was Rang sieben bedeutet und 9% der F20.2-Patienten, was Platz acht gleichkommt. Diesen Werten entspricht jeweils ein Anteil von 2,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung. Anhand dieses Beispiels lässt sich gut erkennen, dass die Therapie der 'Katatonen Schizophrenie' im Laufe des beschriebenen Zeitraumes breitbasiger geworden ist.

Das BZD Diazepam nahmen knapp 7% der 295.2-Patienten und 5% der F20.2-Patienten ein, weshalb es an Platz zehn bzw. 18 liegt. Sein Beitrag zur Gesamtmedikamentenverordnung liegt bei 2% bzw. 1,5%.

Das AEP Carbamazepin kam bei 5% der 295.2-Patienten und 7% der F20.2-Patienten zum Einsatz, womit dieses Präparat auf Platz 14 bzw. elf anzutreffen ist und jeweils knapp 2% zur Gesamtmedikamentenverordnung beisteuert.

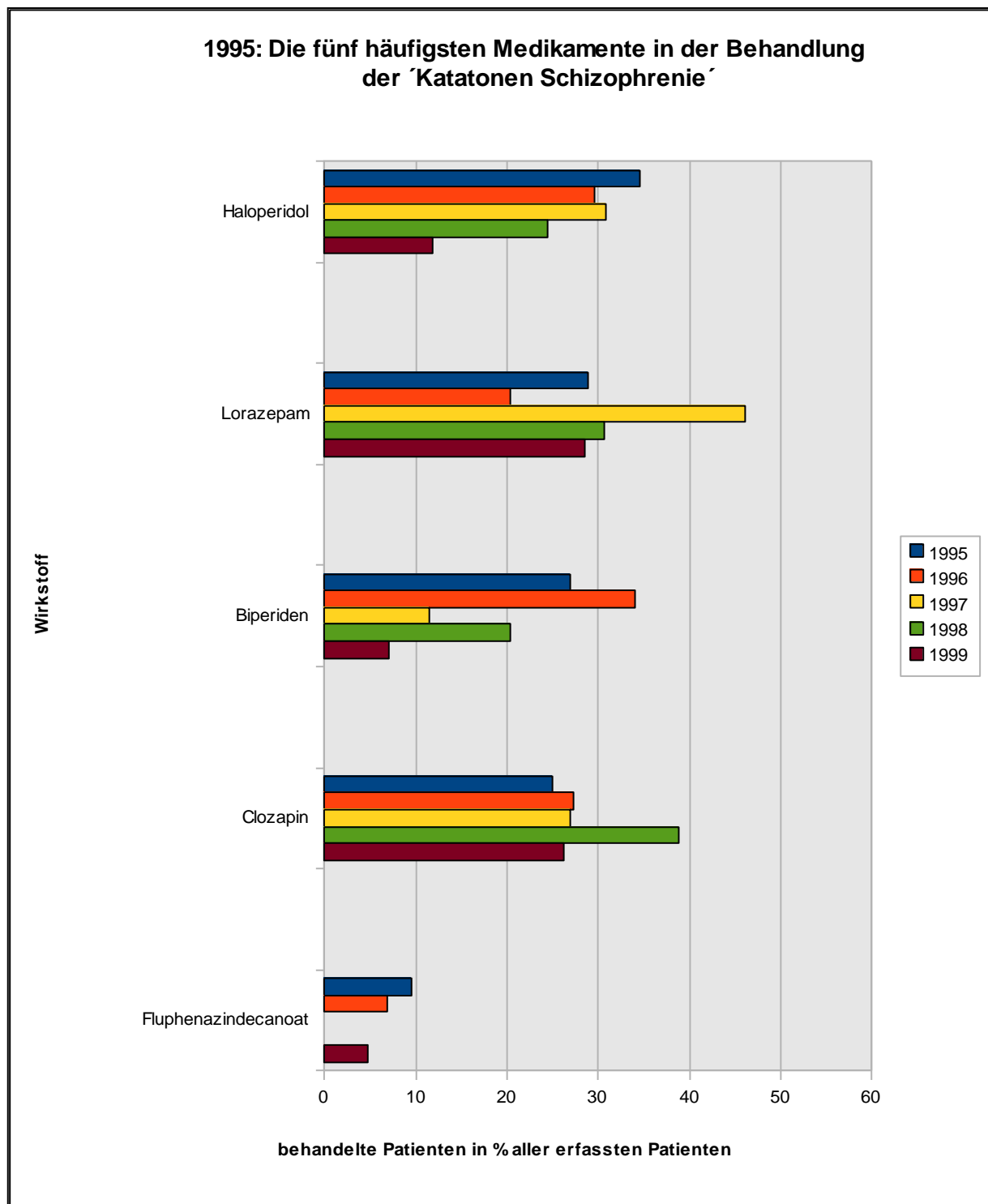
Im Zeitraum von 1995 bis 1999 ist darüber hinaus an Position 20 das Expektorantium Acetylcystein, das 4% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' verabreicht wurde, vorzufinden. Dieses Medikament machte 1,5% der Gesamtmedikamentenverordnung aus.

Von 2000 bis 2006 gibt es - neben oben genannten - weitere Nicht-Psychopharmaka unter den 20 häufigsten Medikamenten in der Therapie der 'Katatoner Schizophrenie':

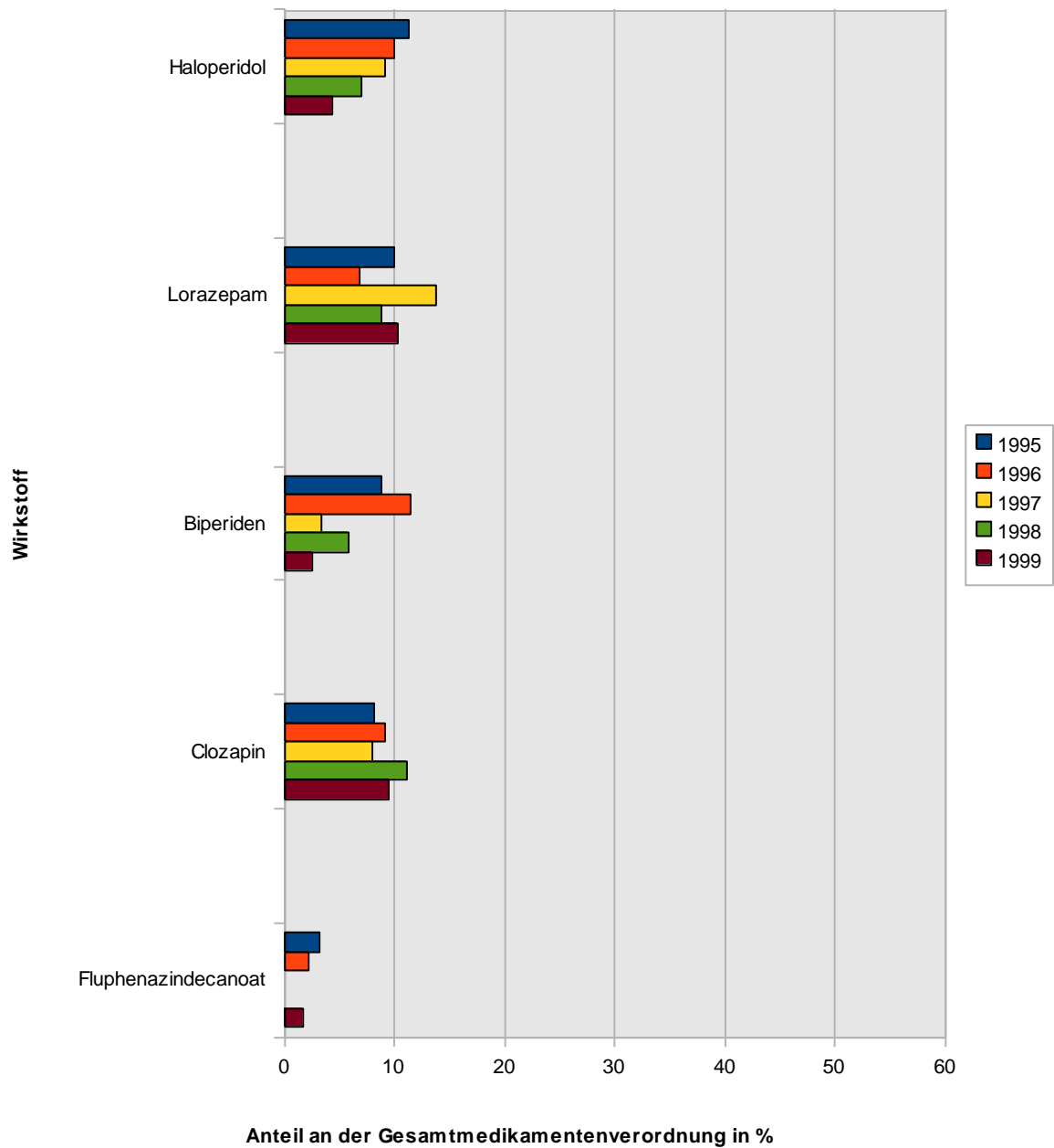
Mit dem AEP Valproinsäure an Position sieben wurden fast 10% der F20.2-Patienten therapiert, womit dieses Präparat nahezu 3% aller verordneten Medikamente darstellt.

Auf den Plätzen 15, 19 und 20 sind außerdem der  $\beta$ -Blocker Metoprolol, das Schilddrüsenhormon Levothyroxin und das Schleimhautprotektivum Pirenzepin anzutreffen, womit jeweils ca. 5% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' behandelt wurden, was jeweils 1,5% aller verordneten Medikamente entspricht.

### 3.6.2.2.3 Die fünf häufigsten Medikamente im zeitlichen Verlauf

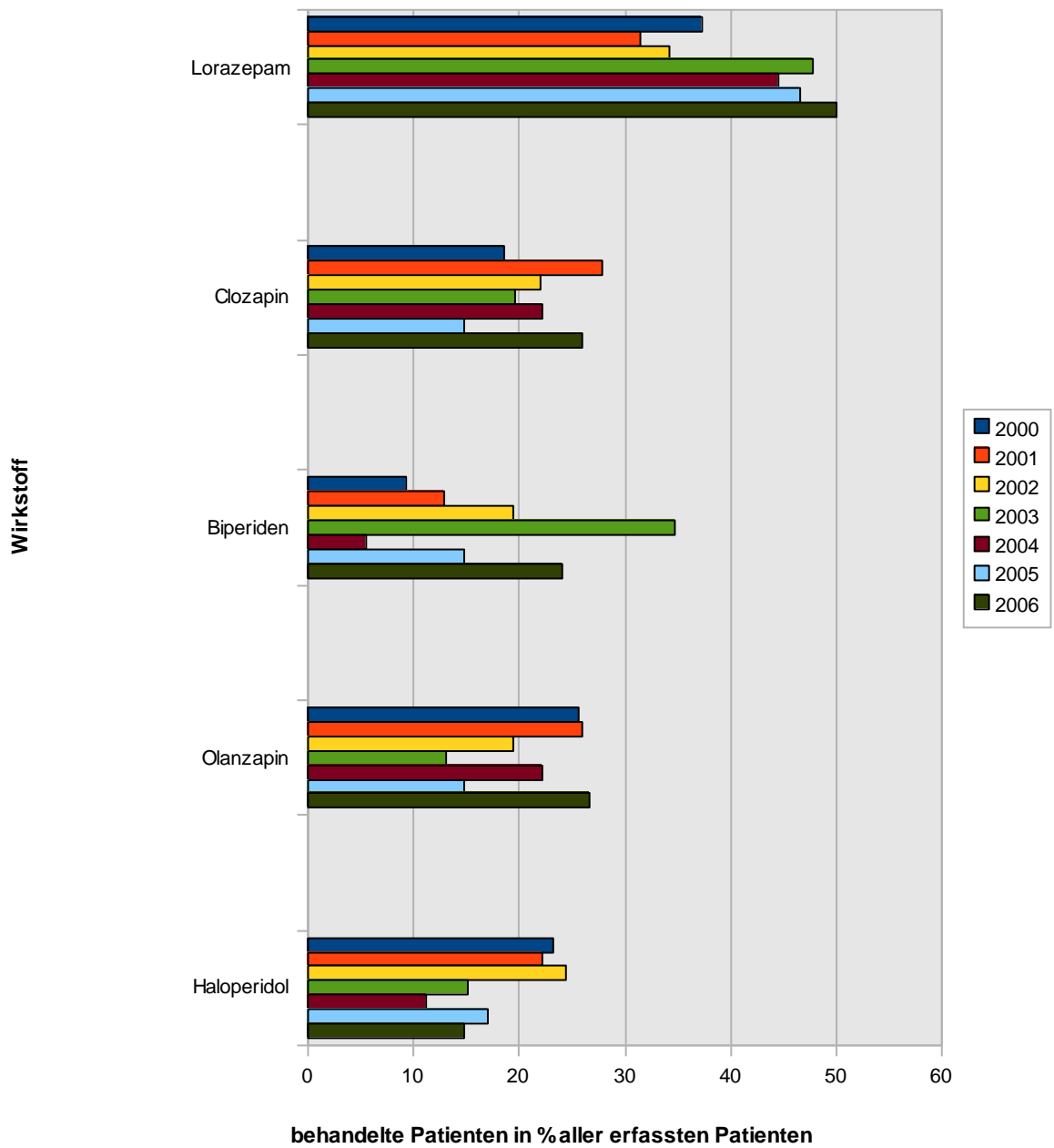


### 1995: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'

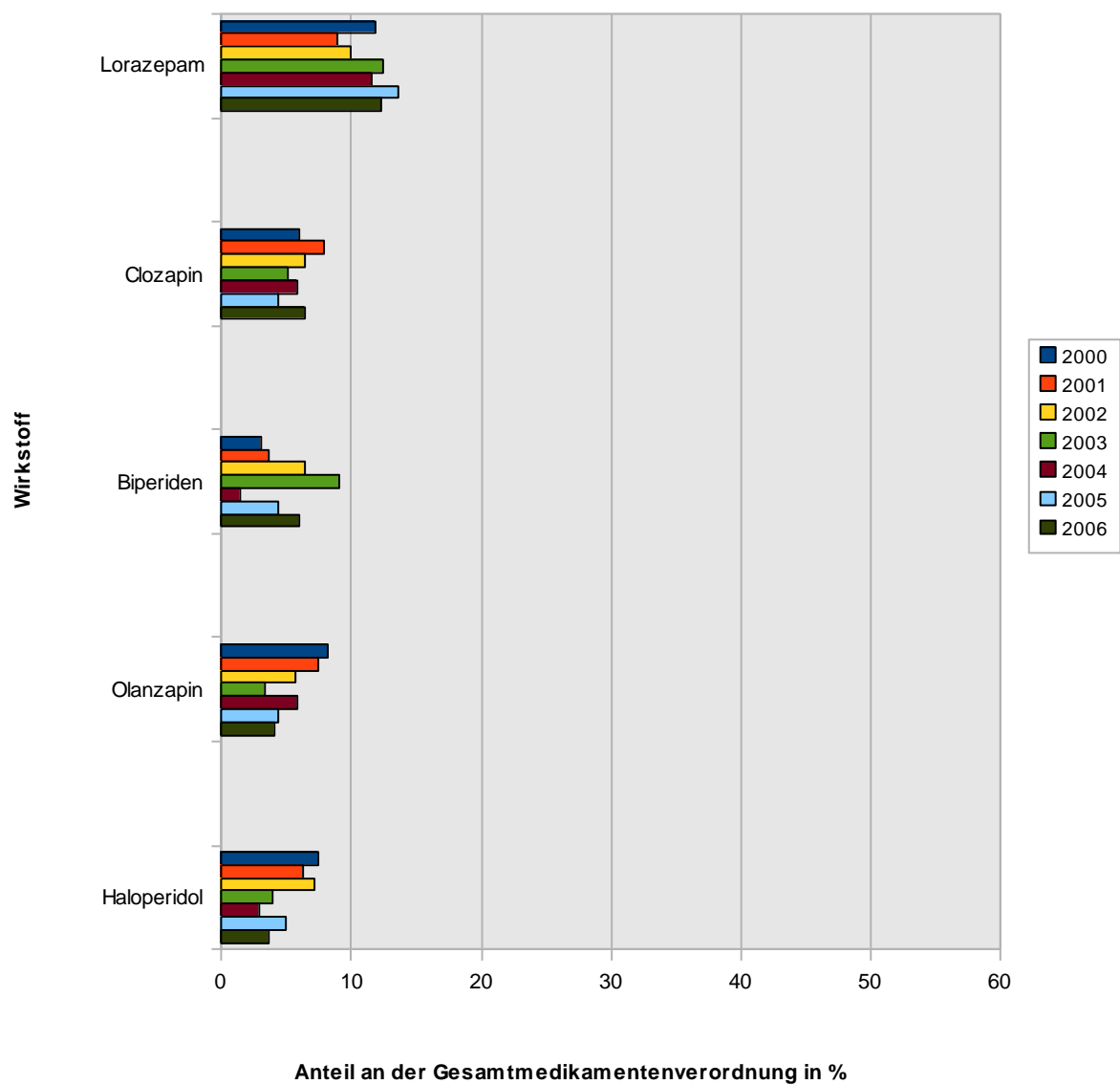




### 2006: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'



### 2006: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'



Die fünf häufigsten Medikamente aus den Jahren 1995 und 2006 weisen vier Überschneidungen auf. Diese sind Haloperidol, Lorazepam, Biperiden und Clozapin.

Haloperidol war im Jahr 1995 das häufigste Medikament. Fast 35% der F20.2-Patienten erhielten dieses NL, was einem Anteil von über 11% an der Gesamtmedikamentenverordnung entspricht. Die Verordnungszahlen gingen bis zum Jahr 1999 auf 12% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' zurück, stiegen in den Folgejahren wieder auf knapp 25% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' an, um sich von 2003 bis 2006 bei ca. 15% der F20.2-Patienten festzusetzen. Dementsprechend betrug im Jahr 2006 der Anteil von Haloperidol an der Gesamtmedikamentenverordnung knapp 4%, was den fünften Rang in obiger Auflistung erklärt.

An zweiter Stelle stand im Jahr 1995 Lorazepam, das knapp 30% der F20.2-Patienten gegeben wurde und somit 10% aller verordneten Medikamente repräsentiert. Auffällig ist, dass im Jahr 1996 nur 20%, im Jahr 1997 aber 45% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' dieses BZD bekamen. In den Jahren 1998 und 1999 waren die Verordnungszahlen von Lorazepam wieder ungefähr mit dem Ausgangswert aus dem Jahr 1995 identisch. Seit dem Jahr 2000 nahmen die Verschreibungen von Lorazepam stark zu, so dass im Jahr 2006 die Hälfte aller F20.2-Patienten dieses Präparat bekam, was einem Anteil von über 12% aller verordneten Medikamente entspricht. Folglich war Lorazepam im Jahr 2006 das häufigste Medikament.

Biperiden stand sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 auf Platz drei obiger Aufstellungen, wobei jeweils ungefähr ein Viertel der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' mit diesem Präparat therapiert wurde. Zur Gesamtmedikamentenverordnung steuerte Biperiden im Jahr 1995 9% und im Jahr 2006 6% bei. Allerdings ist der Kurvenverlauf von Biperiden von starken Schwankungen geprägt. So bekamen z.B im Jahr 2003 35% der F20.2-Patienten, im darauf folgenden Jahr nur 5% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' dieses Medikament.

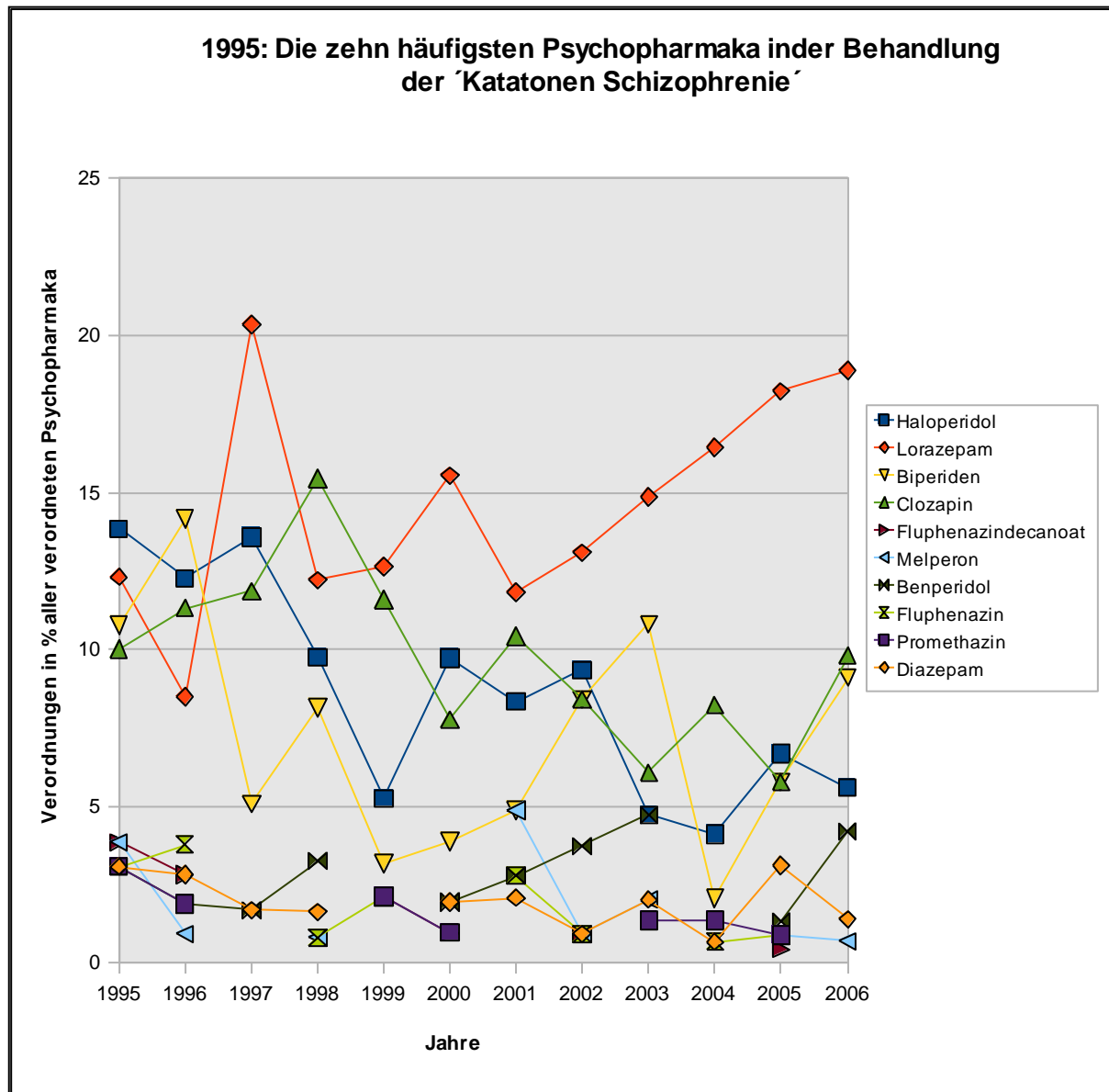
Clozapin wurde in den Jahren 1995 und 2006 je einem Viertel der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' verabreicht, was einen Anteil von 8% bzw. von 6% an der Gesamtmedikamentenverordnung verursacht. Dies hat den vierten bzw. den zweiten Rang in obigen Auflistungen zur Folge. Im Jahr 1998 wurden fast 40% der 295.2-Patienten mit Clozapin behandelt.

Neben oben aufgezeigten Medikamenten gehört im Jahr 1995 außerdem Fluphenazindecanoat, das 10% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' erhielten, zu den fünf häufigsten Medikamenten. Für dieses Medikament sind keine durchgängigen Kurvenverläufe beschrieben.

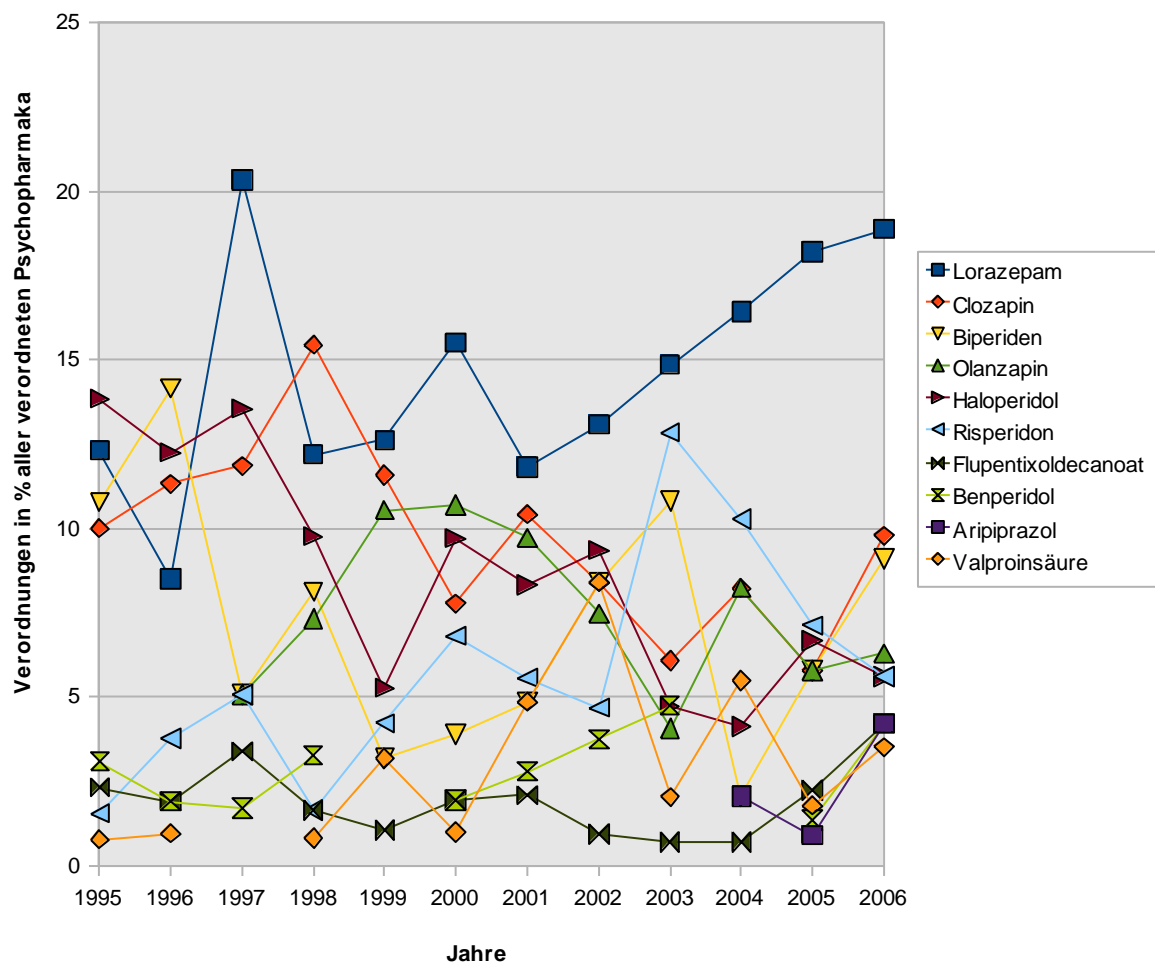
Im Jahr 2006 wurden zudem 26% der F20.2-Patienten mit Olanzapin behandelt, was einem Anteil von 4% an der Gesamtmedikamentenverordnung entspricht. In den Jahren 2003 und 2005 nahmen jeweils unter 15% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' Olanzapin ein.

### 3.6.2.2.4 Die zehn häufigsten Vertreter einzelner Medikamentengruppen

#### 3.6.2.2.4.1 Die zehn häufigsten Psychopharmaka



### 2006: Die zehn häufigsten Psychopharmaka in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'



Unter den zehn häufigsten Psychopharmaka befinden sich sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 jeweils drei Nicht-Psychopharmaka, wobei das BZD Lorazepam und das Anticholinergikum Biperiden in beiden Jahren vertreten sind.

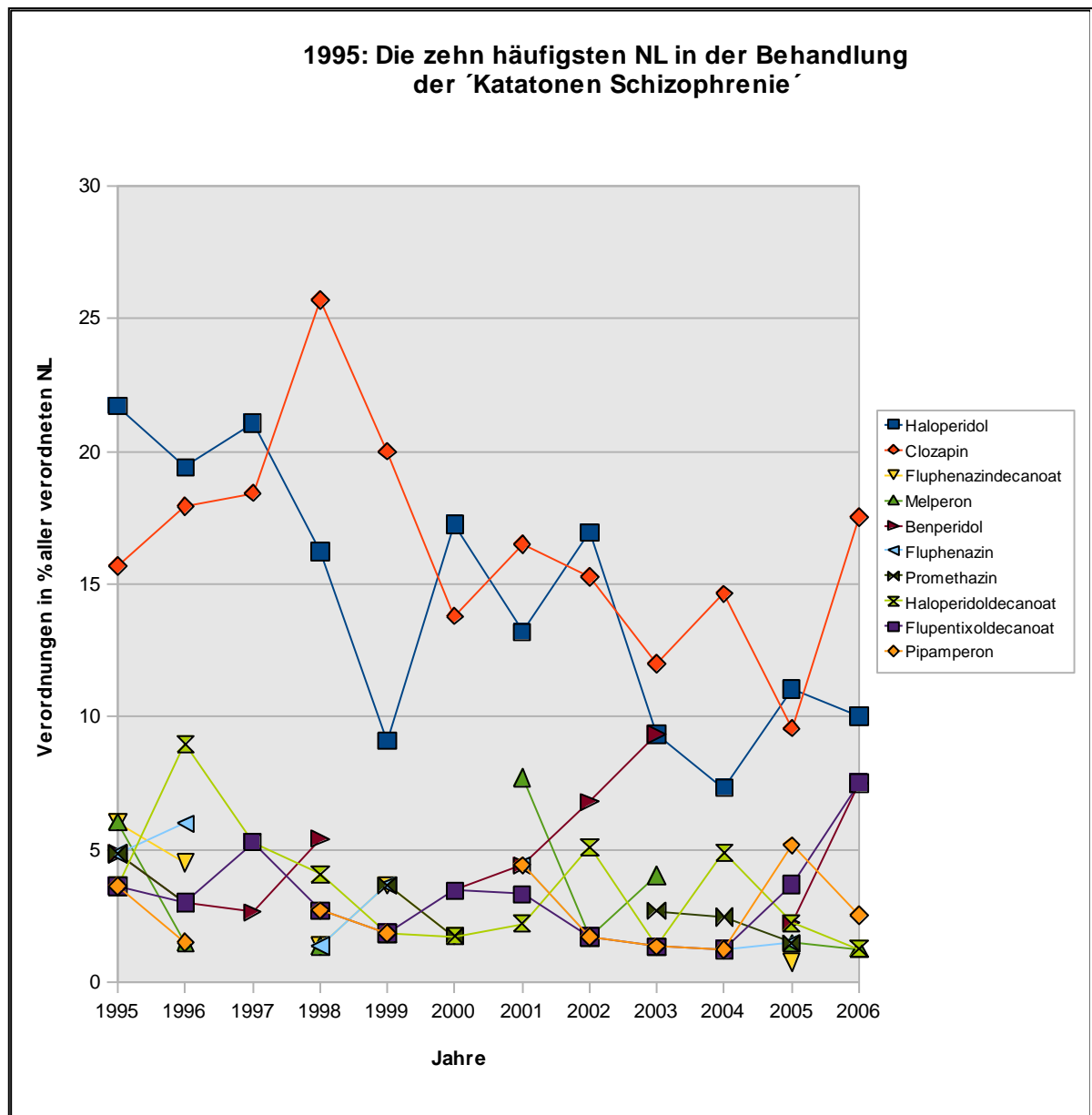
Der Anteil von Lorazepam an allen verordneten Psychopharmaka betrug im Jahr 1995 12%, sank im Jahr 1996 bis auf 8% und nahm daraufhin im Jahr 1997 auf 20% zu, um sofort wieder abzusinken. Dann zeigten die Verordnungszahlen von Lorazepam leichte Schwankungen, so dass im Jahr 2001 erneut der Ausgangswert aus dem Jahr 1995 erreicht wurde. Davon ausgehend stieg die Verordnungshäufigkeit von Lorazepam stetig bis auf 19% aller verordneten Psychopharmaka im Jahr 2006 an. Somit hat sich Lorazepam vom zweiten Platz im Jahr 1995 auf den ersten Rang im Jahr 2006 verbessert.

Biperiden liegt sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 an dritter Stelle der häufigsten Psychopharmaka, obwohl der Kurvenverlauf dieses Medikaments starke Schwankungen aufweist. Beginnend bei 11% aller verordneten Psychopharmaka im Jahr 1995, hat dieses Präparat seine größten Schwankungen in den Jahren 1996 und 2004 mit einem Anteil von jeweils 14% bzw. 2% an allen verordneten Medikamenten. Im Jahr 2006 machte Biperiden 9% aller verordneten Psychopharmaka aus.

Außerdem zählte im Jahr 1995 das BZD Diazepam, das auf Platz zehn liegt, zu den zehn häufigsten Psychopharmaka. Seine Verordnungszahlen bewegten sich von 1995 bis 2006 zwischen 1% und 3% aller verordneten Psychopharmaka.

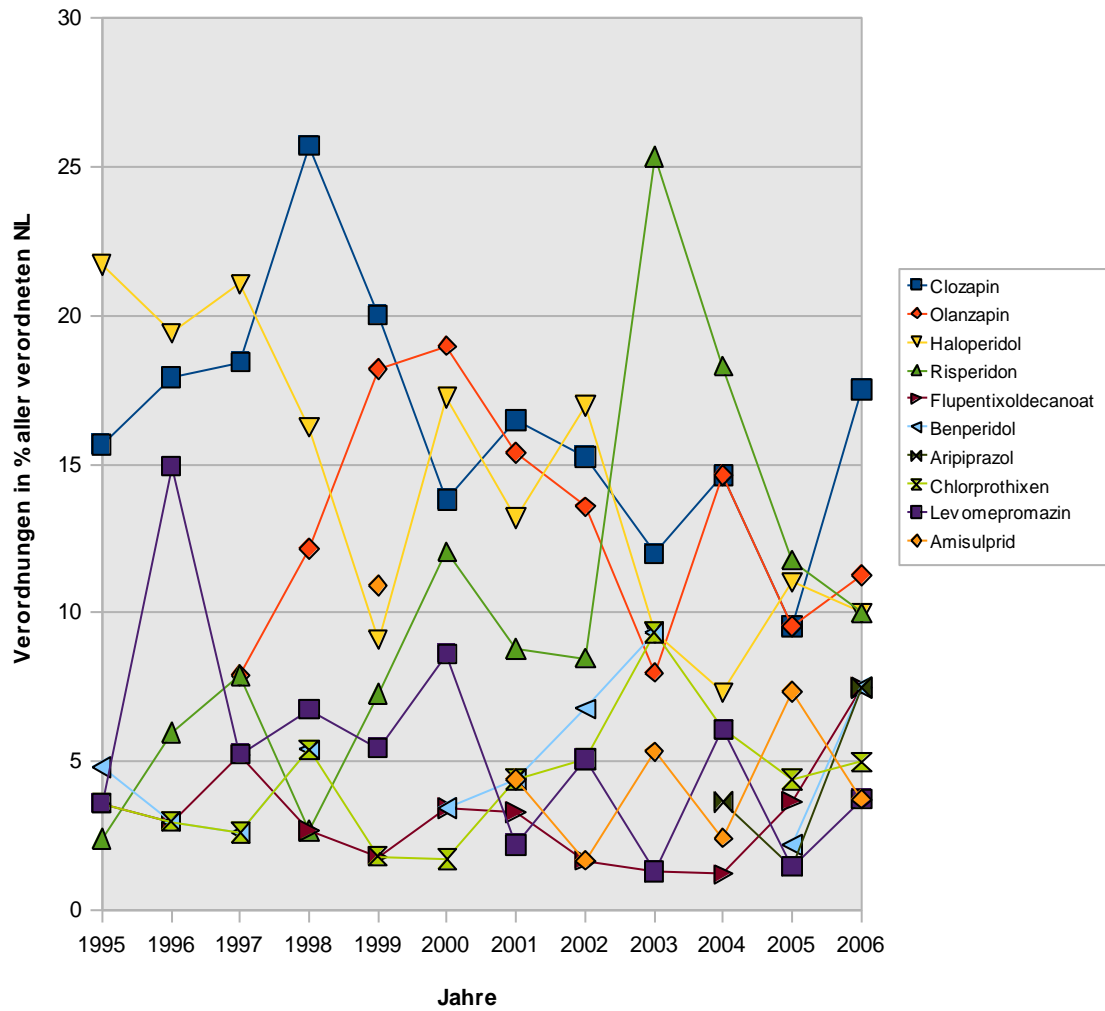
Im Jahr 2006 ist überdies das AEP Valproinsäure mit einer Verordnungshäufigkeit von knapp 4% aller verordneter Psychopharmaka unter den zehn häufigsten Psychopharmaka zu finden. Seinen Höchstwert erreichte dieses Medikament im Jahr 2002 mit einem Anteil von 8% aller verordneten Psychopharmaka.

### 3.6.2.2.4.2 Die zehn häufigsten NL





### 2006: Die zehn häufigsten NL in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'



Es gibt vier Überschneidungen zwischen den zehn häufigsten NL in den Jahren 1995 und 2006. Diese Medikamente sind Haloperidol, Clozapin, Benperidol und Flupentixoldecanoat.

Haloperidol wies im Jahr 1995 einen Marktanteil von 22% aller verordneten NL in der Therapie der 'Katatonen Schizophrenie' auf, weshalb es das am häufigsten verschriebene NL war. Bis zum Jahr 1999 sanken die Verordnungszahlen von Haloperidol auf 9% aller verordneten NL ab, stiegen dann an, um bis zum Jahr 2004 erneut auf 7% aller verordneten NL abzunehmen. Im Jahr 2006 verbuchte Haloperidol einen Marktanteil von 10% aller verordneten NL, womit es sich an Position drei obiger Grafik einfindet.

Im Jahr 1995 steht Clozapin auf Platz zwei obiger Aufstellung mit einer Verordnungshäufigkeit von 16% aller verordneten NL in der Therapie der 'Katatonen Schizophrenie'. Bis zum Jahr 1998 nahm der Marktanteil von Clozapin auf über ein Viertel aller verordneten NL zu, ging daraufhin bis auf 10% aller verordneten NL im Jahr 2005 zurück. Im Jahr 2006 verzeichnete Clozapin Verordnungszahlen von 18% aller verordneten NL in der Therapie der 'Katatonen Schizophrenie' und belegte somit den ersten Platz der häufigsten NL.

Für Benperidol weisen obige Kurvenverläufe Lücken auf, was wohl auf die geringe Anzahl der dokumentierten Patienten zurückzuführen ist. Im Jahr 1995 machten die Verschreibungen von Benperidol 5%, im Jahr 2006 7% aller verordneten NL aus, was gleichbedeutend mit Rang fünf und sechs obiger Auflistungen ist.

Flupentixoldecanoat hatte im Jahr 1995 einen Anteil von 4% an allen verordneten NL. Bis zum Jahr 2005 betrug der Marktanteil dieses NL zwischen 1% und 5% aller verordneten NL, im Jahr 2006 erreichte er sogar einen Wert von 7%.

Neben genannten Präparaten zählt Haloperidoldecanoat mit einem Anteil von 4% an allen verordneten NL zu den zehn häufigsten NL im Jahr 1995 und weist zudem einen lückenlosen Kurvenverlauf auf. Im Jahr 2006 betrugen die Verordnungszahlen dieses NL jedoch nur noch 1% aller verordneten NL.

Außerdem gehören folgende Präparate zu den zehn häufigsten NL im Jahr 1995: Fluphenazindecanoat, Melperon, Fluphenazin, Promethazin und Pipamperon.

An der Grafik der zehn häufigsten NL im Jahr 2006 lässt sich zunächst beobachten, dass die Kurvenverläufe der meisten Medikamente keine Unterbrechungen aufweisen. Neben oben erläuterten Überschneidungen zählen folgende Präparate zu den zehn häufigsten NL im Jahr 2006:

Olanzapin, das im Jahr 1996 auf den Markt kam, erzielte im Jahr 1997 bereits einen Marktanteil von 8% aller verordneten NL, der sein bisheriges Maximum im Jahr 2000 mit 19% aller verordneter NL erreichte. In den Folgejahren schwankten die Verordnungshäufigkeiten von Olanzapin. Für das Jahr 2006 ist ein Anteil von 11% an allen verordneten NL dokumentiert, was Platz zwei in obiger Auflistung bedeutet.

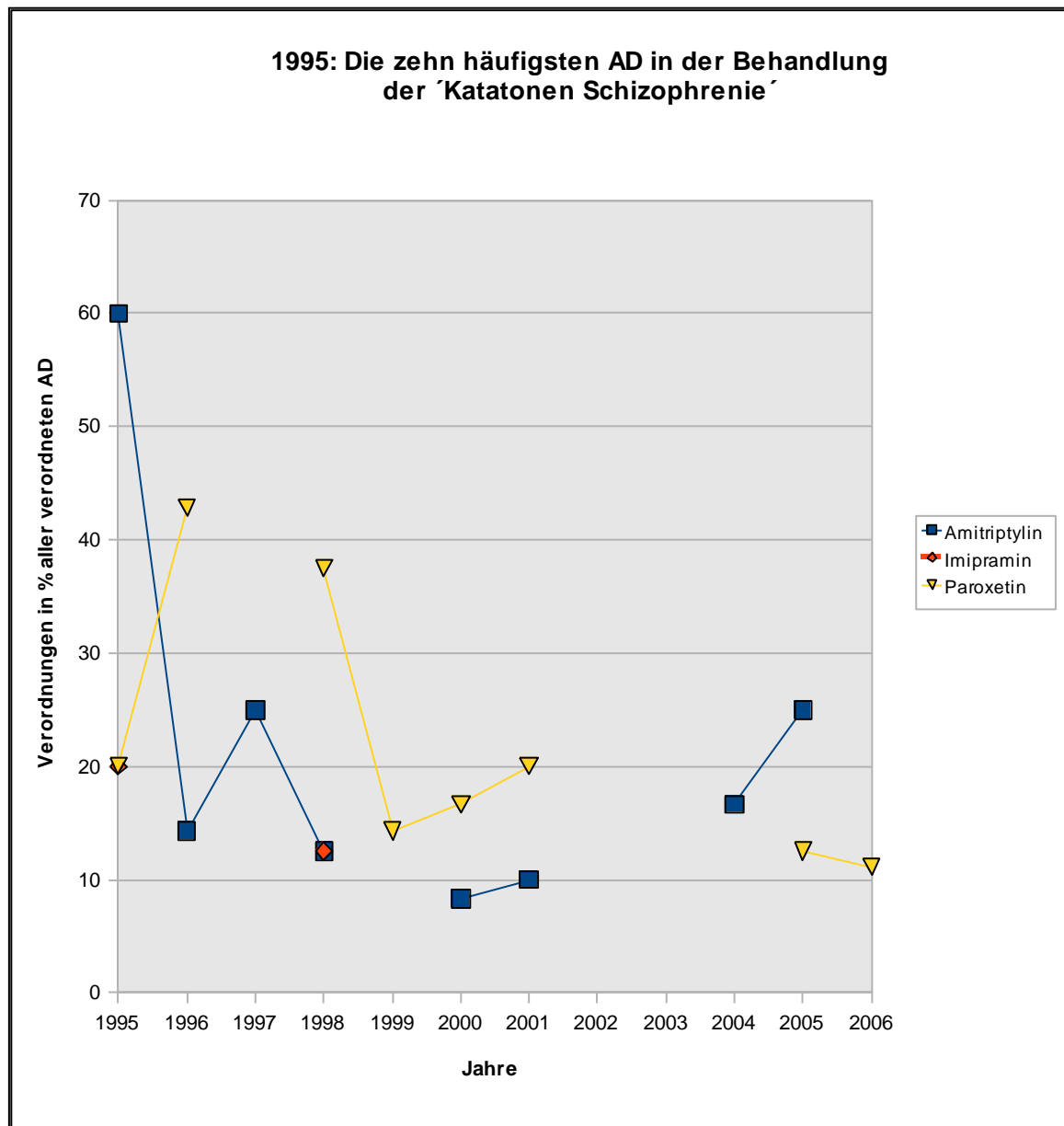
Der Anteil von Risperidon an allen verordneten NL machte im Jahr 1995 nur 2% aus, stieg dann nach einigen Schwankungen bis zum Jahr 2002 auf 8% aller verordneten NL an. Daraufhin schnellten die Verordnungszahlen innerhalb eines Jahres bis auf 25% aller verordneten NL empor. Seit 2003 ging der Marktanteil von Risperidon stark zurück, so dass dieses NL im Jahr 2006 10% zu allen verordneten NL beisteuerte.

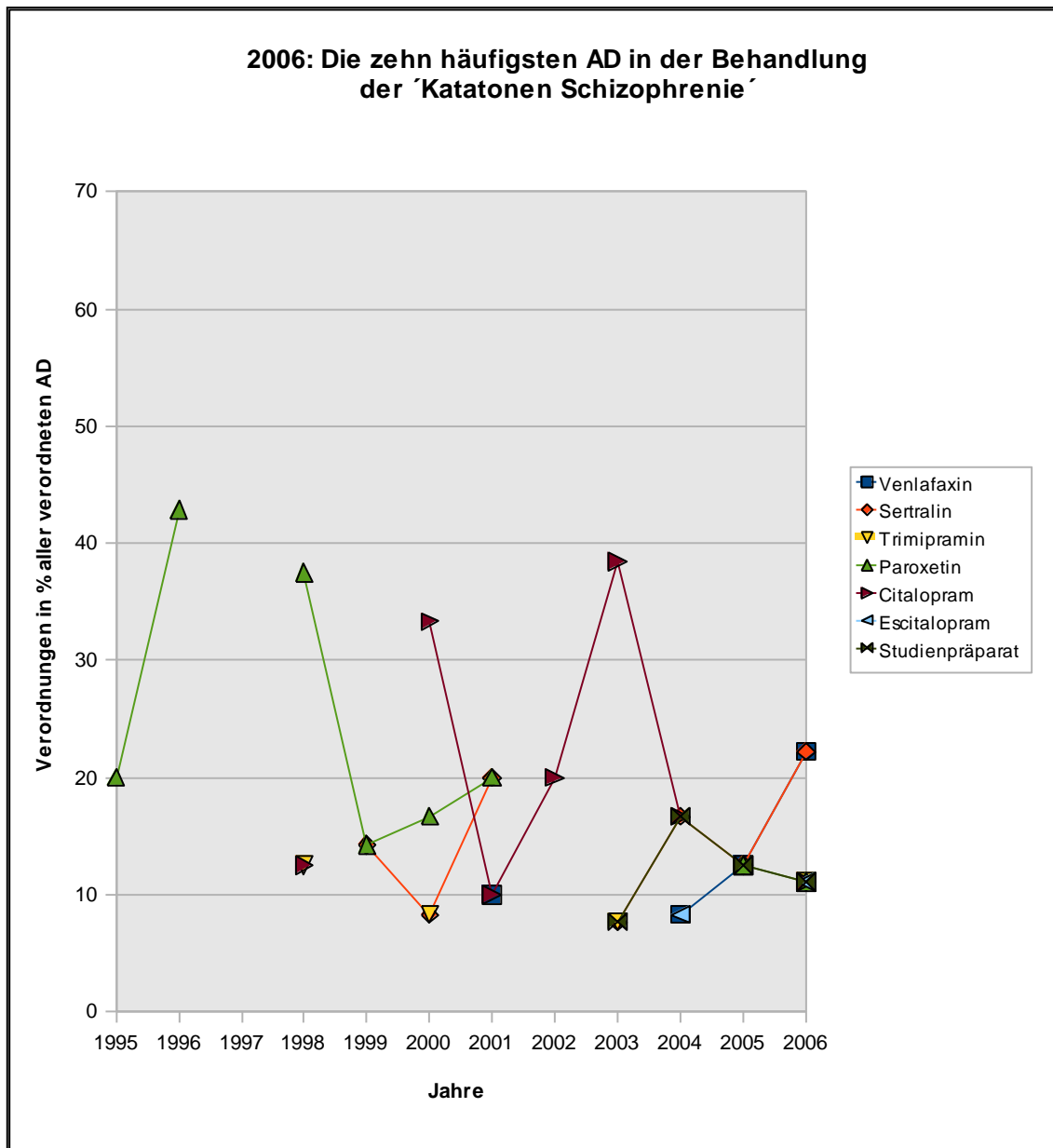
Aripiprazol machte, obwohl es erst 2004 auf den Markt kam, im Jahr 2006 schon 8% aller verordneten NL in der Therapie der 'Katatonen Schizophrenie' aus.

Die Verordnungszahlen von Chlorprothixen und Levomepromazin betrugen sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 jeweils knapp 5% aller verordneten NL. Auffallend ist, dass Levomepromazin im Jahr 1996 einen Marktanteil von 15% aller verordneten NL und Chlorprothixen im Jahr 2003 einen Anteil von 9% aller verordneten NL für sich verbuchen konnten.

Desweiteren machte Amisulprid im Jahr 2006 4% aller verordneten NL aus.

### 3.6.2.2.4.3 Die zehn häufigsten AD

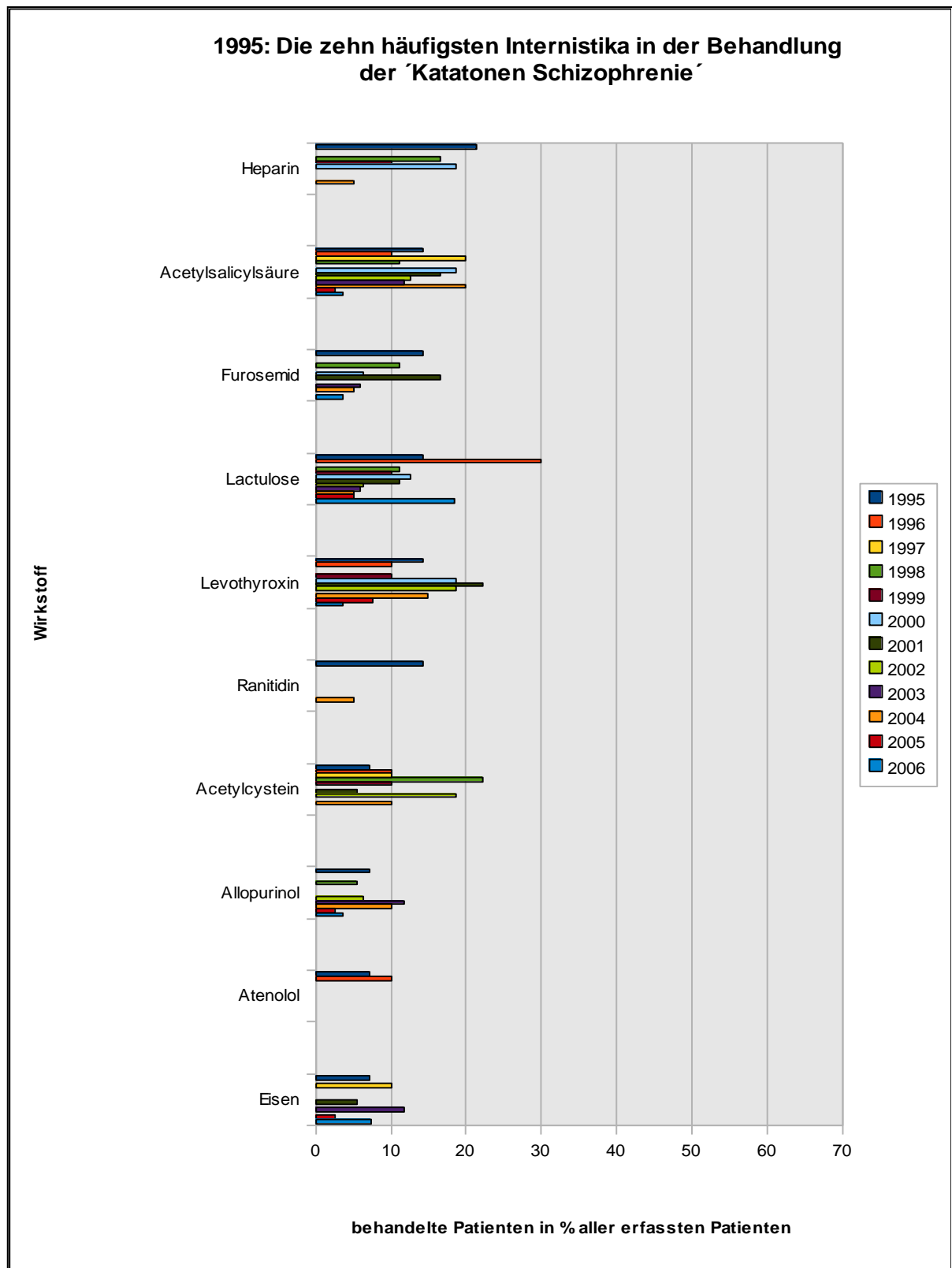




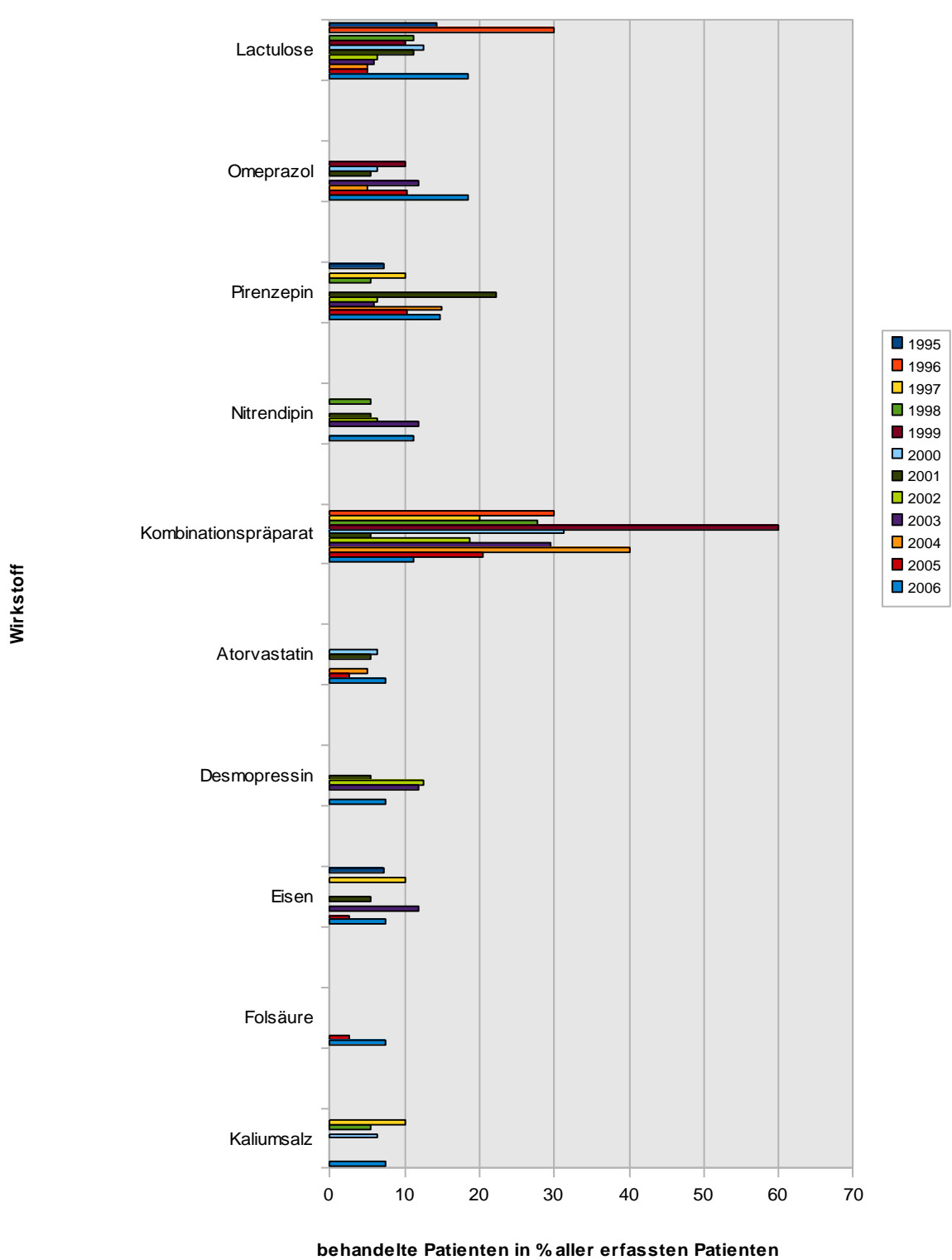
Für das Jahr 1995 sind die Fallzahlen der 'Katatonen Schizophrenie' so gering, dass nur die Verordnungen von drei AD dokumentiert ist. Diese sind – nach abnehmender Häufigkeit geordnet – Amitriptylin, Imipramin und Paroxetin, das ebenfalls unter den häufigsten AD im Jahr 2006 zu finden ist.

Sieben verschiedene AD kamen im Jahr 2006 zur Anwendung, nämlich - in absteigender Häufigkeit - Venlafaxin, Sertralin, Trimipramin, Paroxetin, Citalopram, Escitalopram und das Studienpräparat. Für Citalopram ist von 2000 bis 2004 ein lückenloser Kurvenverlauf beschrieben.

### 3.6.2.2.4.4 Die zehn häufigsten Internistika



## 2006: Die zehn häufigsten Internistika in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'



Auch bei diesen beiden Grafiken sind aufgrund verhältnismäßig kleiner Fallzahlen der 'Katatonen Schizophrenie' viele Kurvenverläufe mit Lücken versehen.

Das häufigste Internistikum im Jahr 1995 war das Antikoagulantium Heparin, das 22% der F20.2-Patienten bekamen. In den Folgejahren ist der Kurvenverlauf dieses Präparates von Lücken durchsetzt, wobei die Verordnungszahlen abnehmen.

An zweiter Stelle steht im Jahr 1995 der COX-Hemmer Acetylsalicylsäure. Damit wurden knapp 15% der F20.2-Patienten therapiert. In den Folgejahren schwankten dessen Verordnungszahlen zwischen 10% und 20% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'. In den Jahren 2005 und 2006 nahmen weniger als 5% der F20.2-Patienten dieses Medikament ein.

Für das Jahr 1995 weisen wegen der sehr geringen Fallzahlen mehrere Medikamente dieselben Verordnungszahlen wie Acetylcystein auf. Diese stehen aufgrund der alphabetischen Reihenfolge auf Platz drei bis sechs. Diese Präparate sind das Diuretikum Furosemid, das Laxantium Lactulose, das Schilddrüsenhormon Levothyroxin und der H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist Ranitidin.

Hierbei sinken die Verordnungszahlen von Furosemid bis zum Jahr 2006 auf 4% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'. Mit Lactulose wurden im Jahr 2006 19% der F20.2-Patienten behandelt, weshalb dieses Medikament das am häufigsten verordnete Internistikum im Jahr 2006 darstellt. Tendenziell sinken die Verordnungszahlen von Lactulose jedoch eher ab. Der Kurvenverlauf von Levothyroxin ist von Schwankungen gekennzeichnet, der von Ranitidin aufgrund zahlreicher Lücken nicht zu beurteilen. Aus oben dargelegten Gründen haben folgende vier Medikamente jeweils die gleichen Verordnungszahlen von ca. 7% aller erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'. Diese Präparate sind das Expektorantium Acetylcystein, der Xanthinoxidase-Hemmer Allopurinol, der  $\beta$ -Blocker Atenolol und Eisen. Acetylcystein erhielten ca. 10% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'. Eisen



zählt auch im Jahr 2006 mit relativ konstanten Verschreibungszahlen zu den zehn häufigsten Internistika. Die anderen beiden Medikamente haben sehr lückenhafte Kurvenverläufe.

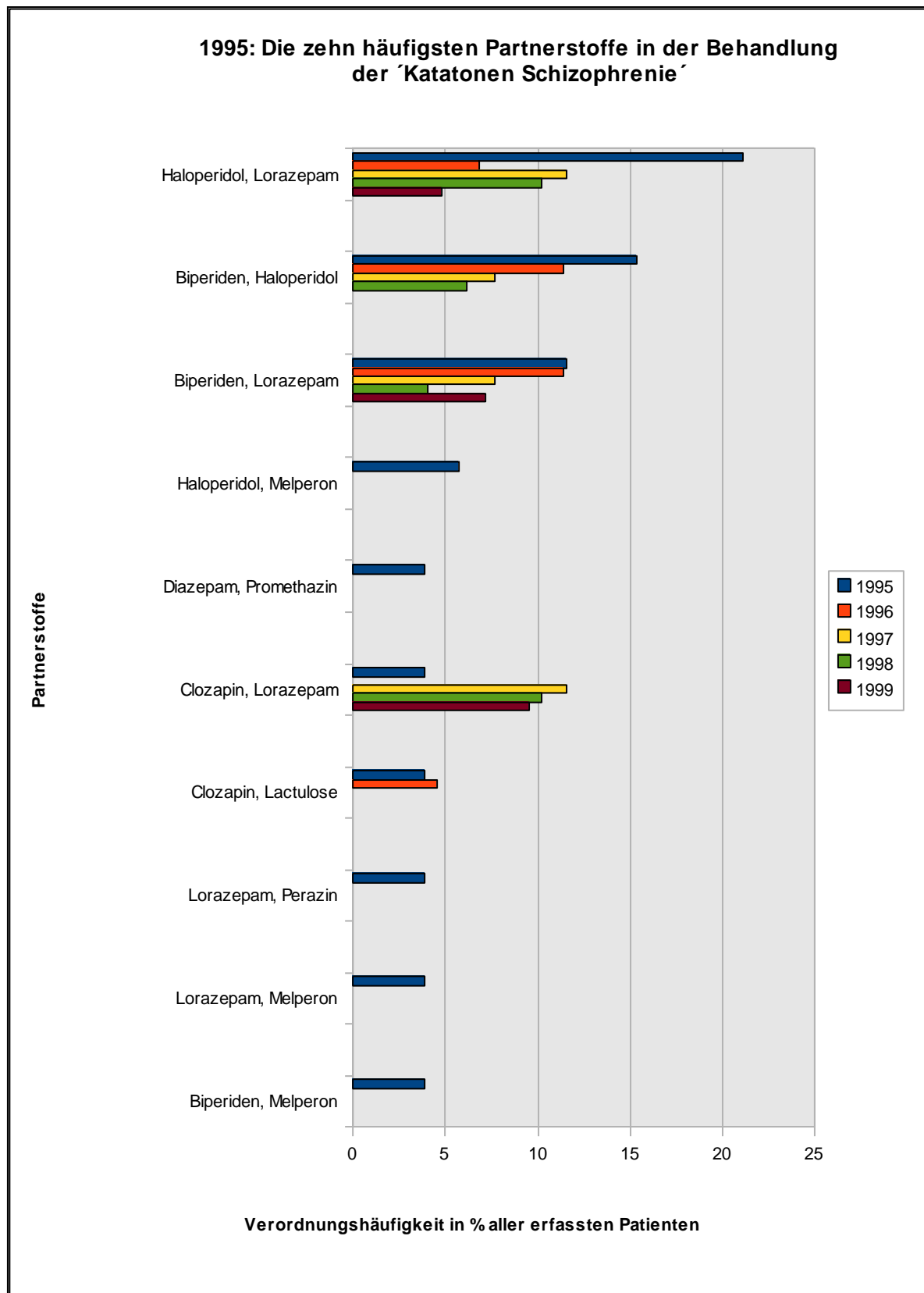
Die beiden häufigsten Internistika im Jahr 2006 sind Lactulose und der PPI Omeprazol, die jeweils von 19% der F20.2-Patienten eingenommen wurden.

Mit einer Verordnungshäufigkeit von 15% der F20.2-Patienten steht im Jahr 2006 das Schleimhautprotektivum Pirenzepin, das tendenziell eher ansteigende Verordnungszahlen aufweist, auf Platz drei.

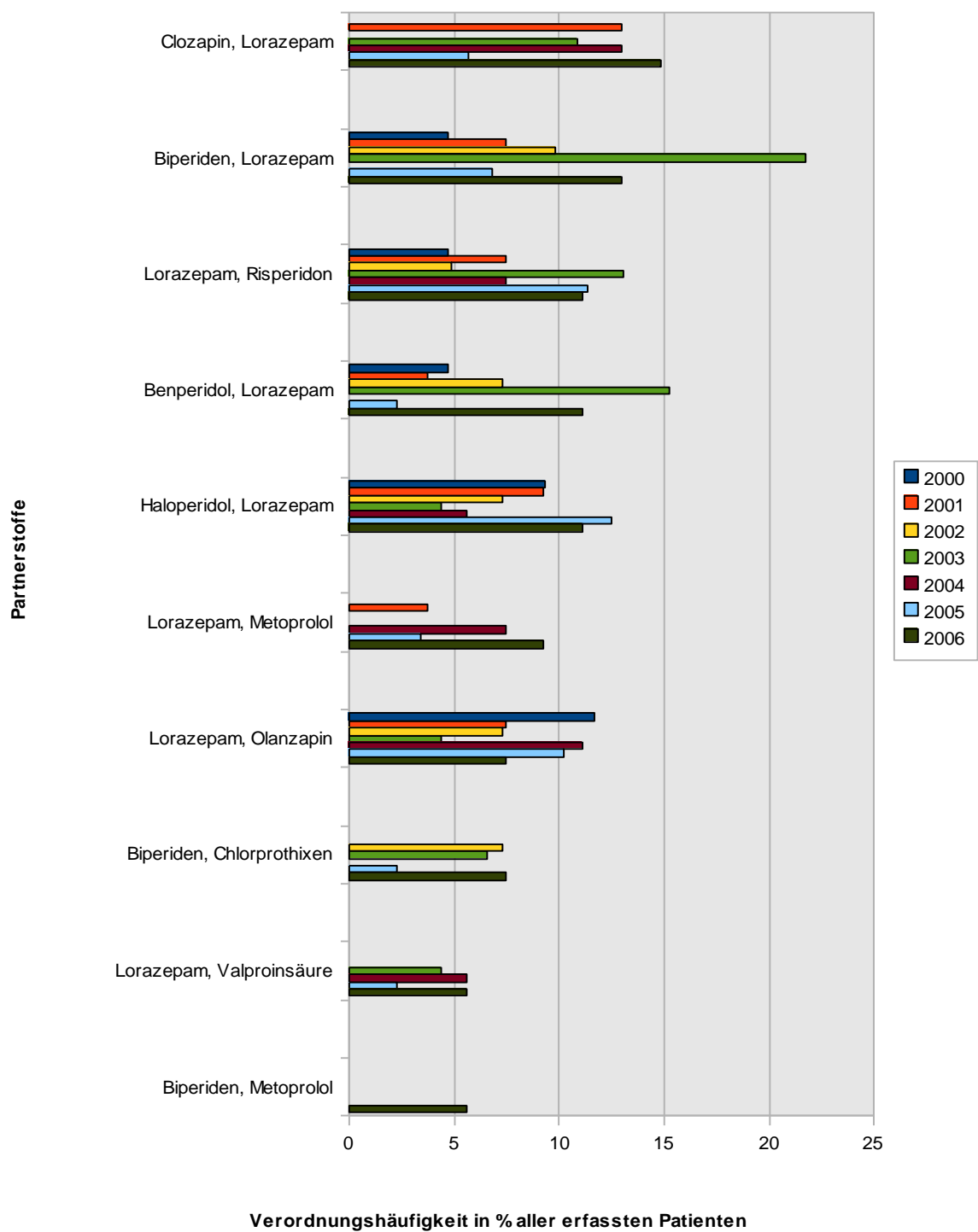
Der Kalziumkanalblocker Nitrendipin und das Kombinationspräparat wurden im Jahr 2006 jeweils 12% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' verabreicht. An dieser Stelle ist bemerkenswert, dass das Kombinationspräparat als einziges Internistikum von 1996 bis 2006 einen lückenlosen Kurvenverlauf hat. Im genannten Zeitraum lagen die Verordnungszahlen des Kombinationspräparates meist im Bereich von 20% bis 30% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'.

Jeweils 8% der F20.2-Patienten wurden im Jahr 2006 mit dem Lipidsenker Atorvastatin, dem Hypophysenhinterlappenhormon Desmopressin, Eisen, Folsäure und Kaliumsalz therapiert. Über diese Präparate ist im zeitlichen Verlauf kaum eine Aussage möglich, da deren Kurvenverläufe von zu großen Lücken durchsetzt sind.

### 3.6.2.2.5 Partnerstoffe



**2006: Die zehn häufigsten Partnerstoffe in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie'**



Unter den zehn häufigsten Partnerstoffen aus den Jahren 1995 und 2006 gibt es drei Übereinstimmungen. Dies sind die Kombinationen aus Haloperidol und Lorazepam, Biperiden und Lorazepam, Clozapin und Lorazepam.

Die Partnerstoffe Haloperidol und Lorazepam belegten im Jahr 1995 mit einer Verordnungshäufigkeit von 21% der 295.2-Patienten den ersten Platz. Nach zwischenzeitlichen Rückgängen bis auf 5% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' in den Jahren 1999 und 2003, wurden im Jahr 2006 11% der F20.2-Patienten mit dieser Kombination behandelt, die nun an Position fünf zu finden ist. Biperiden und Lorazepam wurden im Jahr 1995 12% der 295.2-Patienten verabreicht, weshalb diese Kombination auf Platz drei liegt. In den Folgejahren zeigten die Verordnungszahlen erhebliche Schwankungen zwischen 4% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' im Jahr 1998 und 22% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' im Jahr 2003. Im Jahr 2006 belief sich die Verordnungshäufigkeit dieser Kombination auf 13% der F20.2-Patienten, was den zweiten Rang obiger Aufstellung zur Folge hat.

Mit Clozapin und Lorazepam wurden im Jahr 1995 4% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' therapiert. In den darauf folgenden Jahren zeigten die Verordnungszahlen trotz einzelner Schwankungen ansteigende Tendenz, so dass im Jahr 2006 15% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' diese Kombination erhielten. Dies kommt in obigen Grafiken durch Platz sechs im Jahr 1995 bzw. den ersten Platz im Jahr 2007 zum Ausdruck.

Außerdem wurden weitere Kombinationen im Jahr 1995 häufig eingesetzt:

Die an Position zwei liegenden Partnerstoffe Biperiden und Haloperidol, die im Jahr 1995 noch 15% der 295.2-Patienten einnahmen, erzielten im Jahr 1998 nur noch eine Verordnungshäufigkeit von 6% der erfassten Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'.

Während die Kombination aus Haloperidol und Melperon im Jahr 1995 6% der erfassten Patienten erhielten, weisen folgende Kombinationen jeweils eine Verordnungshäufigkeit von

nur 4% der erfassten Patienten im Jahr 1995 auf: Diazepam und Promethazin, Clozapin und Lactulose, Lorazepam und Perazin, Lorazepam und Melperon, Biperiden und Melperon.

Die Kurvenverläufe dieser Kombinationen zu beschreiben ist nicht möglich, da fast jede dieser Kombinationen nur im Jahr 1995 zum Einsatz kam.

Im Jahr 2006 gehören neben oben genannten Überschneidungen außerdem folgende Kombinationen zu den zehn häufigsten Partnerstoffen:

Die beiden Kombinationen Lorazepam und Risperidon bzw. Benperidol und Lorazepam, die im Jahr 2006 an dritter bzw. vierter Stelle lagen, zeigen ansteigende Verschreibungszahlen. Ausgehend von knapp 5% der F20.2-Patienten im Jahr 2000, wurden beide Kombinationen im Jahr 2006 von 11% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' eingenommen.

Lorazepam und Metoprolol haben, obwohl ihr Kurvenverlauf mit Lücken behaftet ist, ansteigende Verordnungszahlen. Im Jahr 2006 wurde diese Kombination 9% der F20.2-Patienten verabreicht.

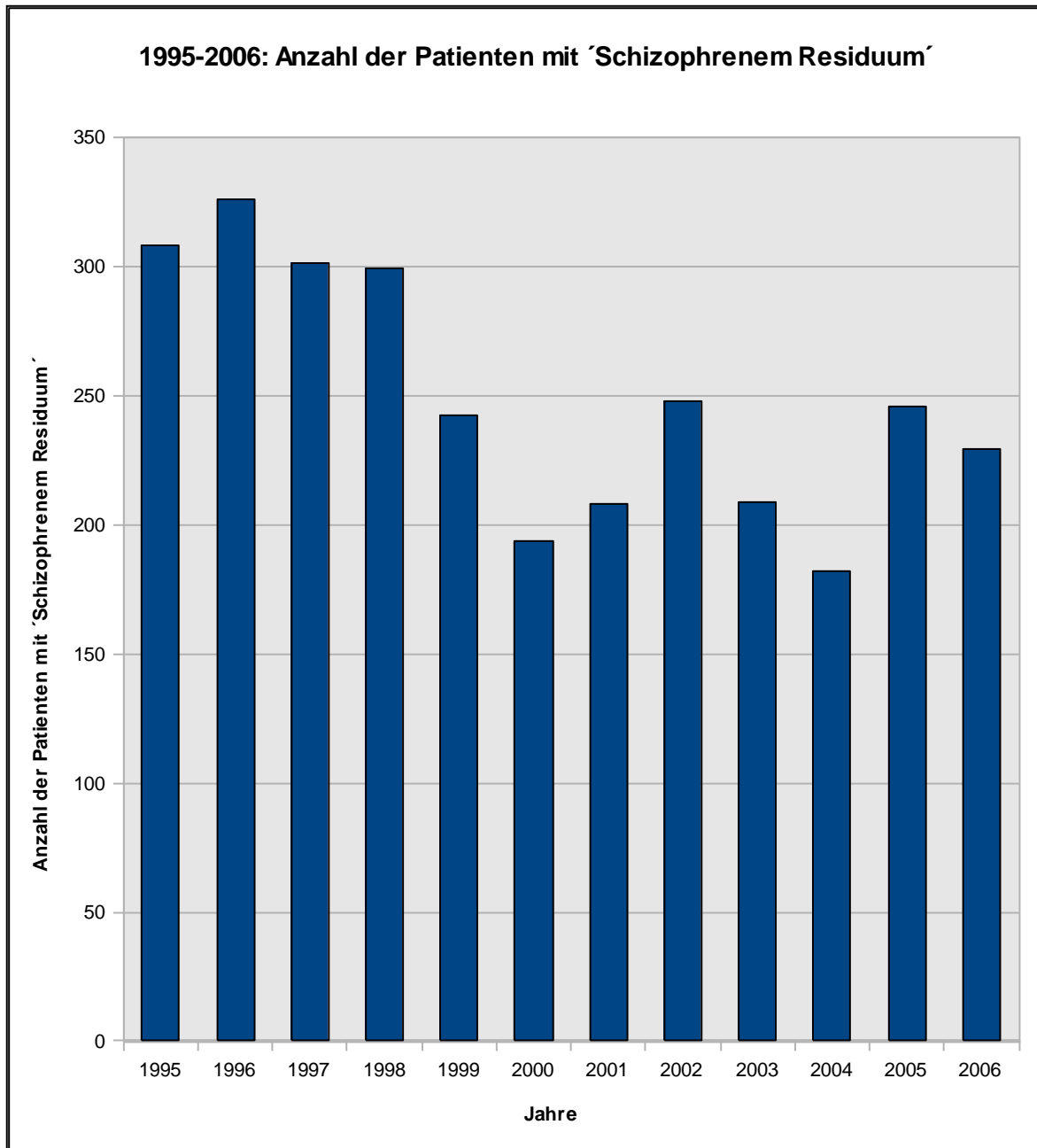
Bemerkenswert ist, dass die Kombination aus Lorazepam und Olanzapin - trotz geringer Fallzahlen der 'Katatonen Schizophrenie' - einen lückenlosen Kurvenverlauf aufweist. Diese Partnerstoffe wurden im Jahr 2000 von 12% der F20.2-Patienten eingenommen. Nach schwankenden Werten in den Folgejahren, verbuchte diese Kombination im Jahr 2006 eine Verordnungshäufigkeit von 7% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie'. Ebenso viele Patienten wurden im Jahr 2006 mit Biperiden und Chlorprothixen behandelt.

Die beiden Partnerstoffe Lorazepam und Valproinsäure bzw. Biperiden und Metoprolol wurden im Jahr 2006 jeweils bei knapp 6% der Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' eingesetzt.

### 3.7 Schizophrenes Residuum

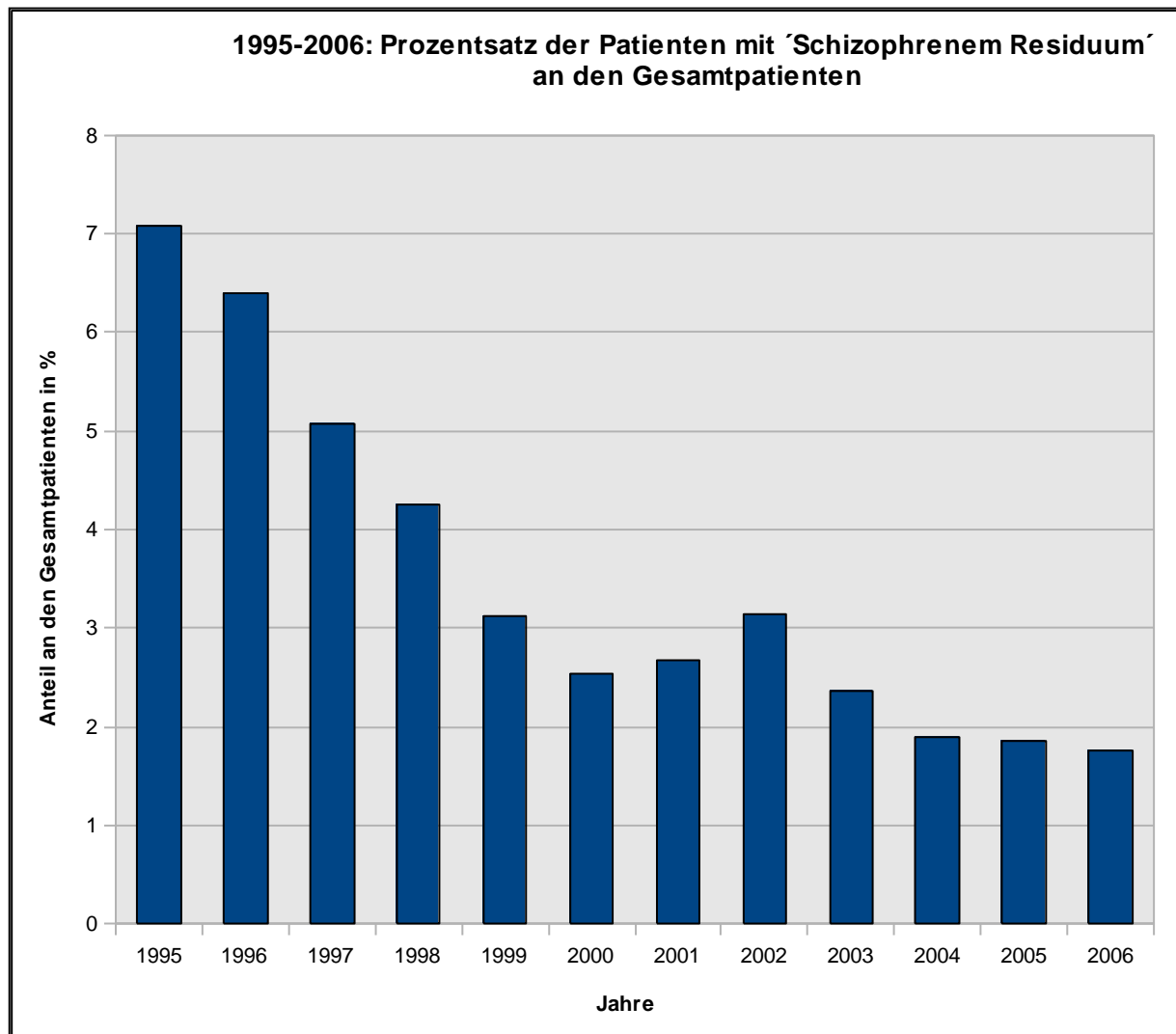
#### 3.7.1 Patientenkollektiv

##### 3.7.1.1 Anzahl der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum'



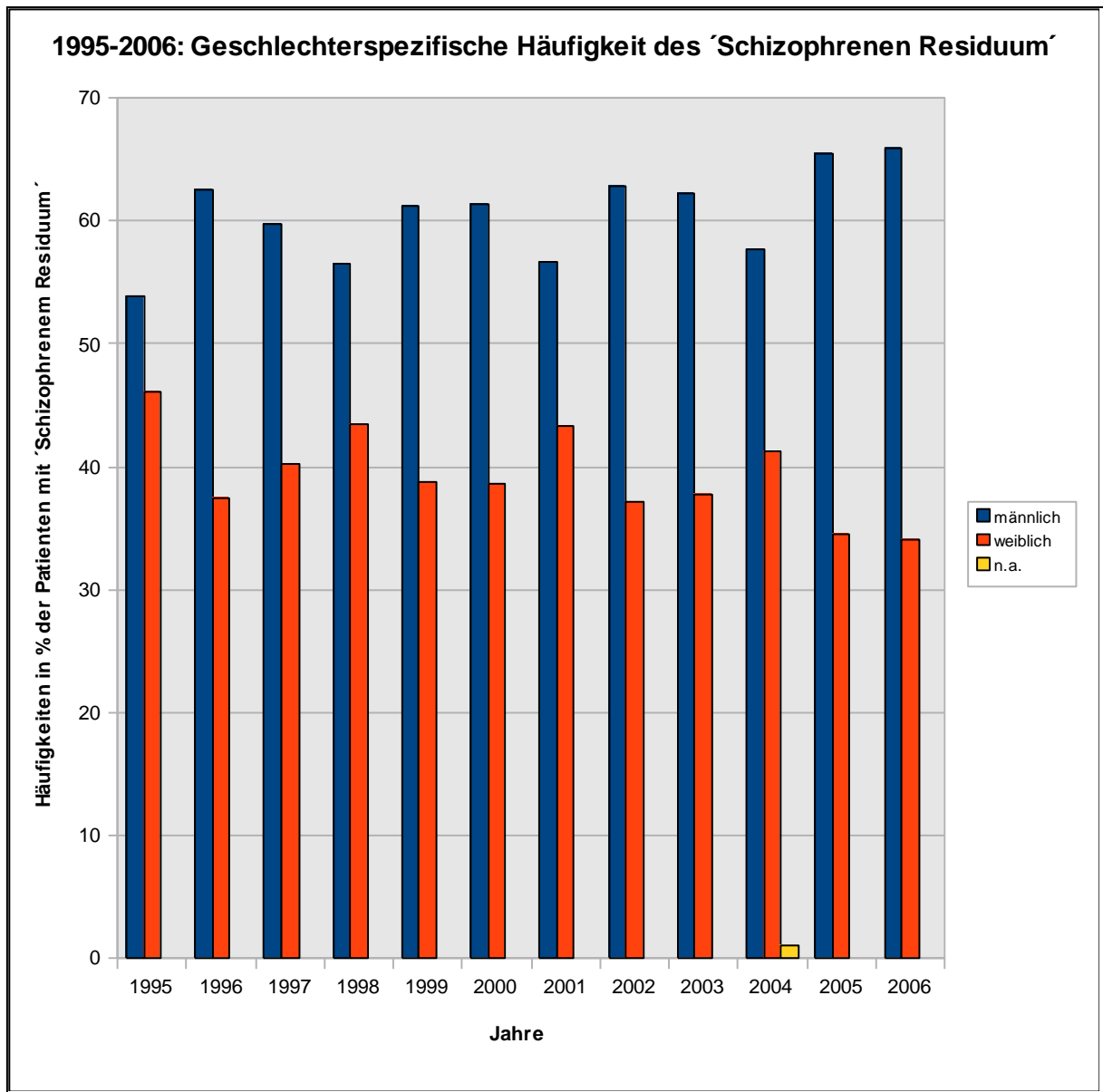
Die Anzahl der Patienten mit Diagnose 'Schizophrenes Residuum'(295.6/F20.5) liegt im Zeitraum von 1995 bis 1998 bei ca. 300 Patienten pro Jahr. In den Folgejahren bis 2006 schwankt die Anzahl dieser Patienten zwischen 180 und 250 pro Jahr.

### 3.7.1.2 Anteil der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' an den Gesamtpatienten



Die Patienten mit Diagnose 'Schizophrenes Residuum' stellten im Jahr 1995 einen Anteil von ca. 7% an den Gesamtpatienten in den AGATE-Kliniken. Bis zum Jahr 2000 ging dieser Anteil bereits auf ca. 2,5% zurück. Im Jahr 2006 betrug ihr Anteil nur noch knapp 2% an den Gesamtpatienten.

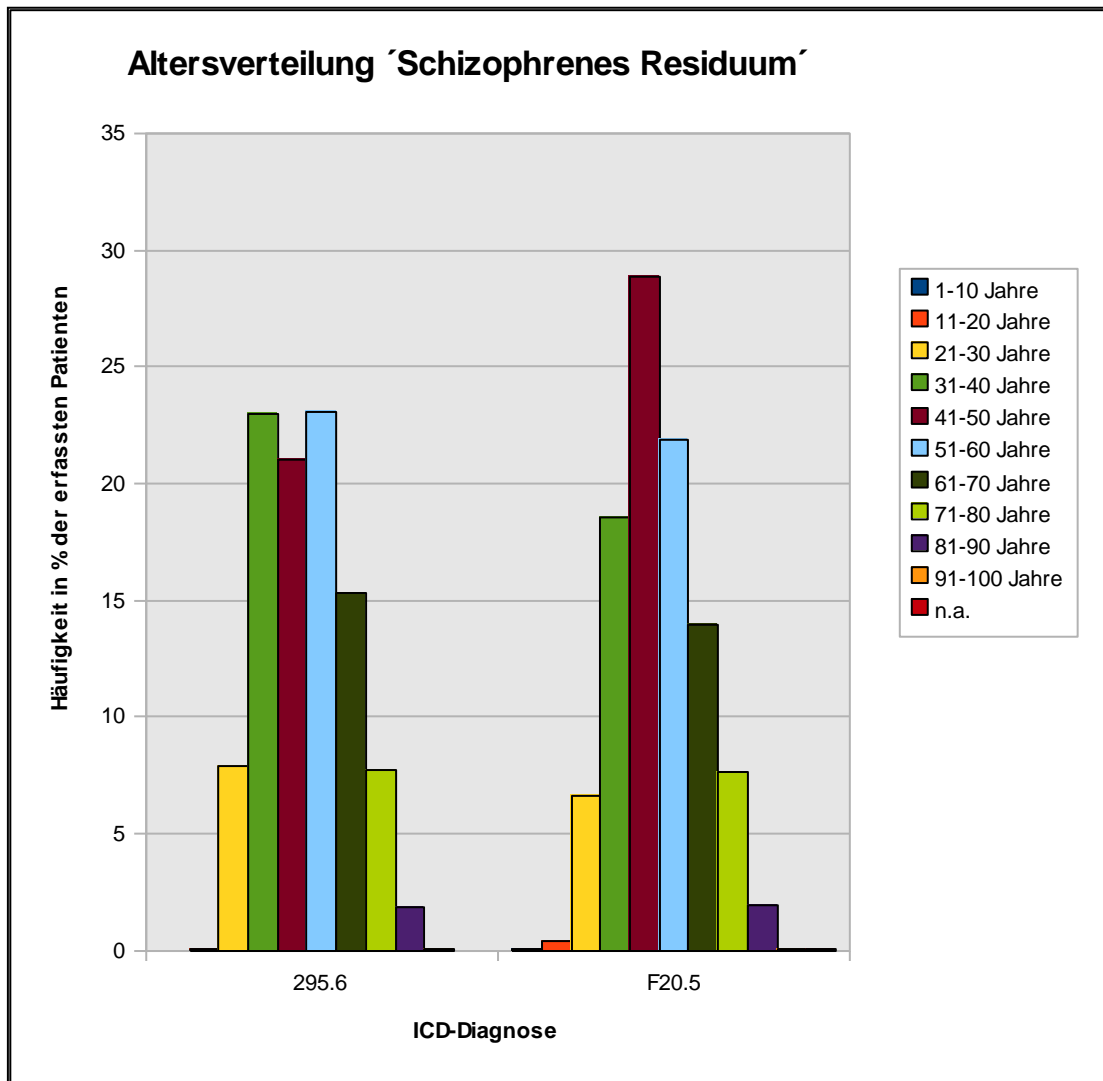
### 3.7.1.3 Geschlechterverteilung



Die Diagnose 'Schizophrenes Residuum' erhalten mehr Männer als Frauen. Im Zeitraum von 1995 bis 2006 pendelte der Anteil männlicher Patienten zwischen 55% und 65% aller Patienten mit Diagnose 295.6 bzw. F20.5. Demzufolge lag der Anteil weiblicher Erkrankter zwischen 35% und 45% aller erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum'.



### 3.7.1.4 Altersverteilung



In der ICD-10-Altersverteilung von 2000 bis 2006 war die Gruppe der 41- bis 50-Jährigen, die ca. 29% aller Patienten mit Diagnose F20.5 ausmachten, am häufigsten betroffen. An zweiter bzw. dritter Position lagen die 51- bis 60- Jährigen bzw. die 31- bis 40-Jährigen mit einem Anteil von 22% bzw. 18% an allen F20.5-Patienten.

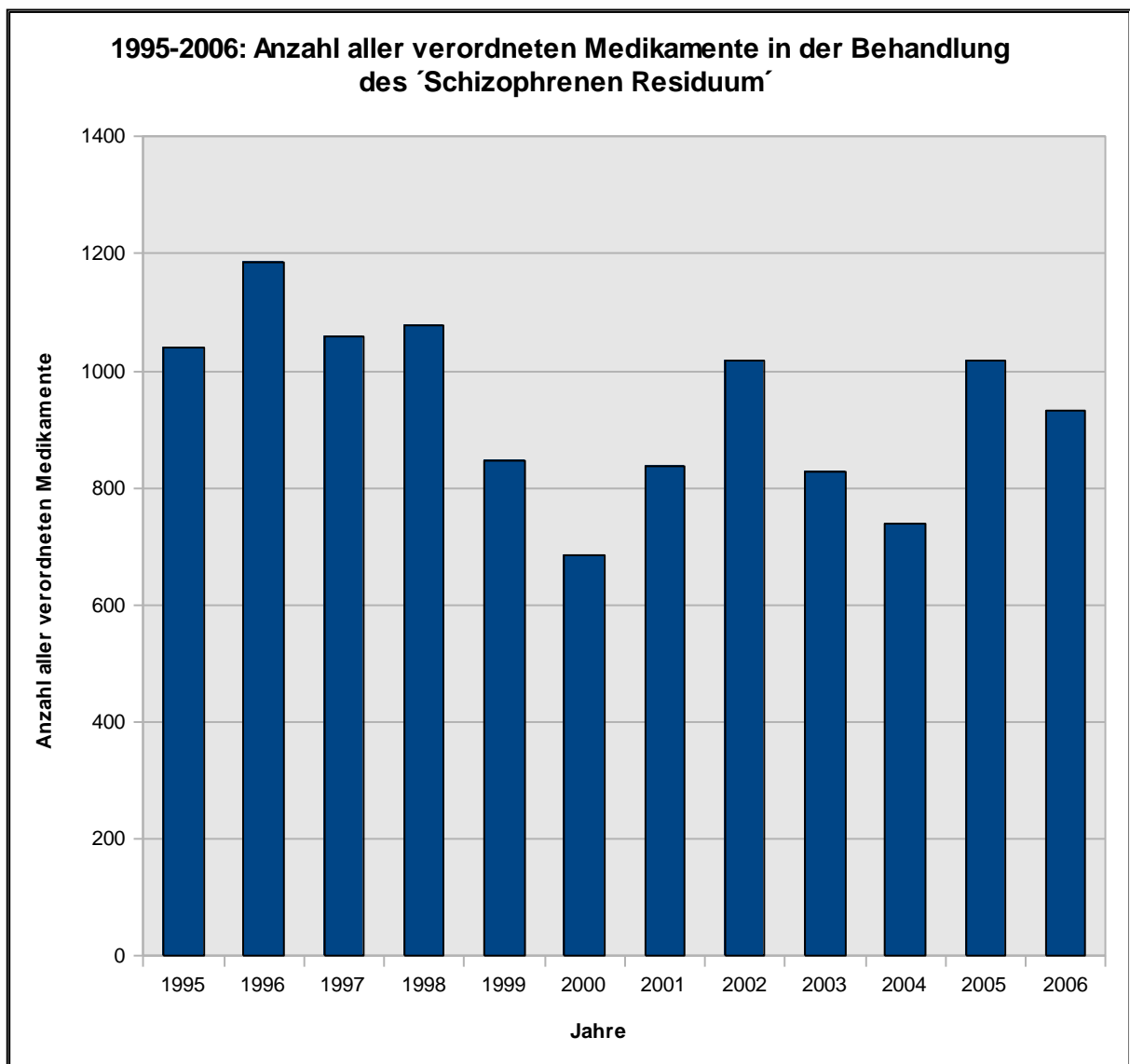
In der ICD-9-Altersverteilung der Jahre 1995 bis 1999 waren diese drei Altersgruppen ebenfalls am häufigsten betroffen, wobei die 41- bis 50-Jährigen nur an dritter Stelle mit einer Häufigkeit von 21% der 295.6-Patienten zu finden sind. Die 31- bis 40-Jährigen und die 51- bis 60-Jährigen repräsentierten jeweils 24% aller Patienten mit Diagnose 295.6.

Sowohl in der ICD-9- als auch in der ICD-10-Altersverteilung ist die Gruppe der 61- bis 70-Jährigen mit je ca. 15% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' an Rang vier anzutreffen.

Die Anteile der 21- bis 30-Jährigen und der 71- bis 80-Jährigen blieben mit jeweils ca. 7% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' in beiden betrachteten Zeiträumen ebenfalls konstant.

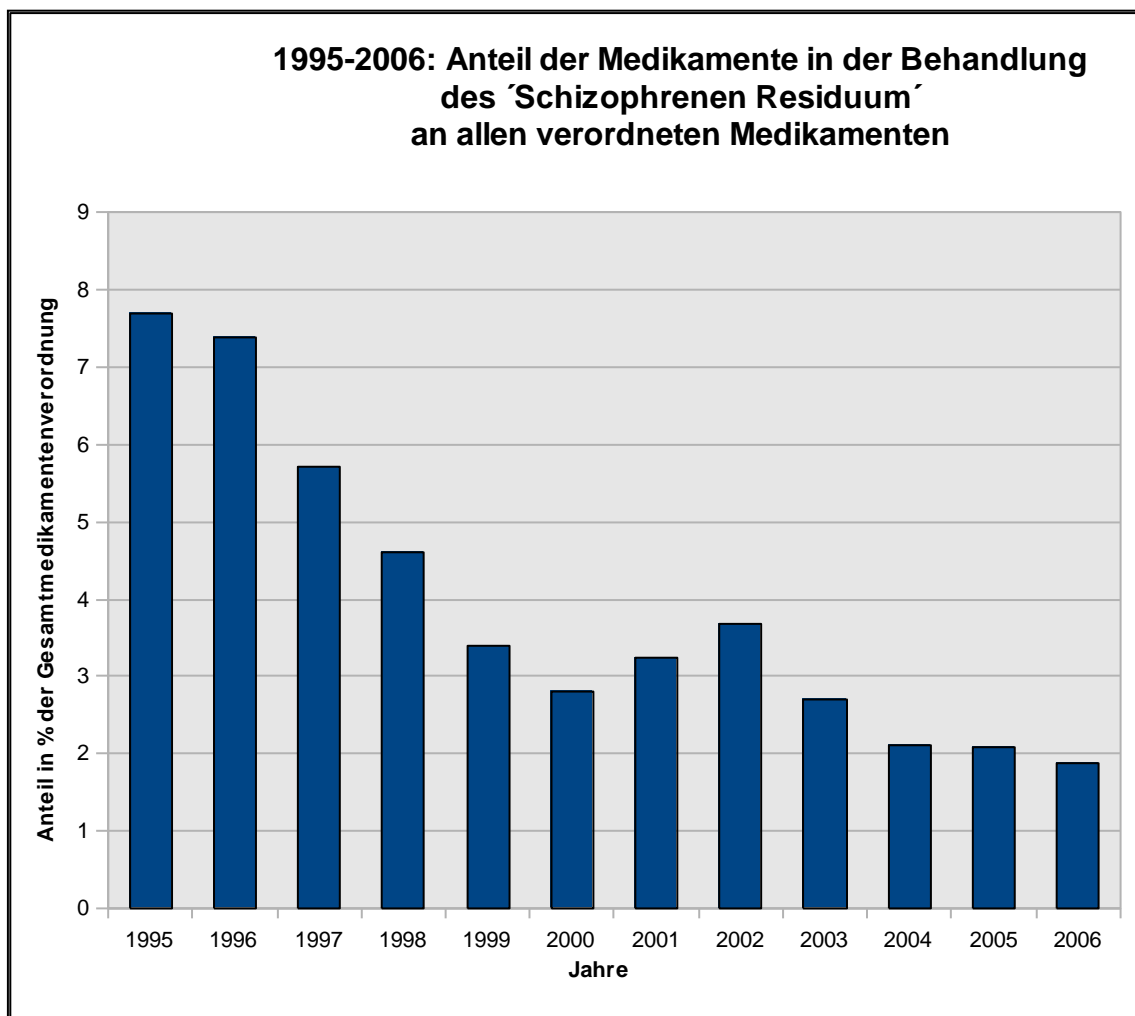
### **3.7.2 Medikamentöse Behandlung**

#### **3.7.2.1 Anzahl der verordneten Medikamente**



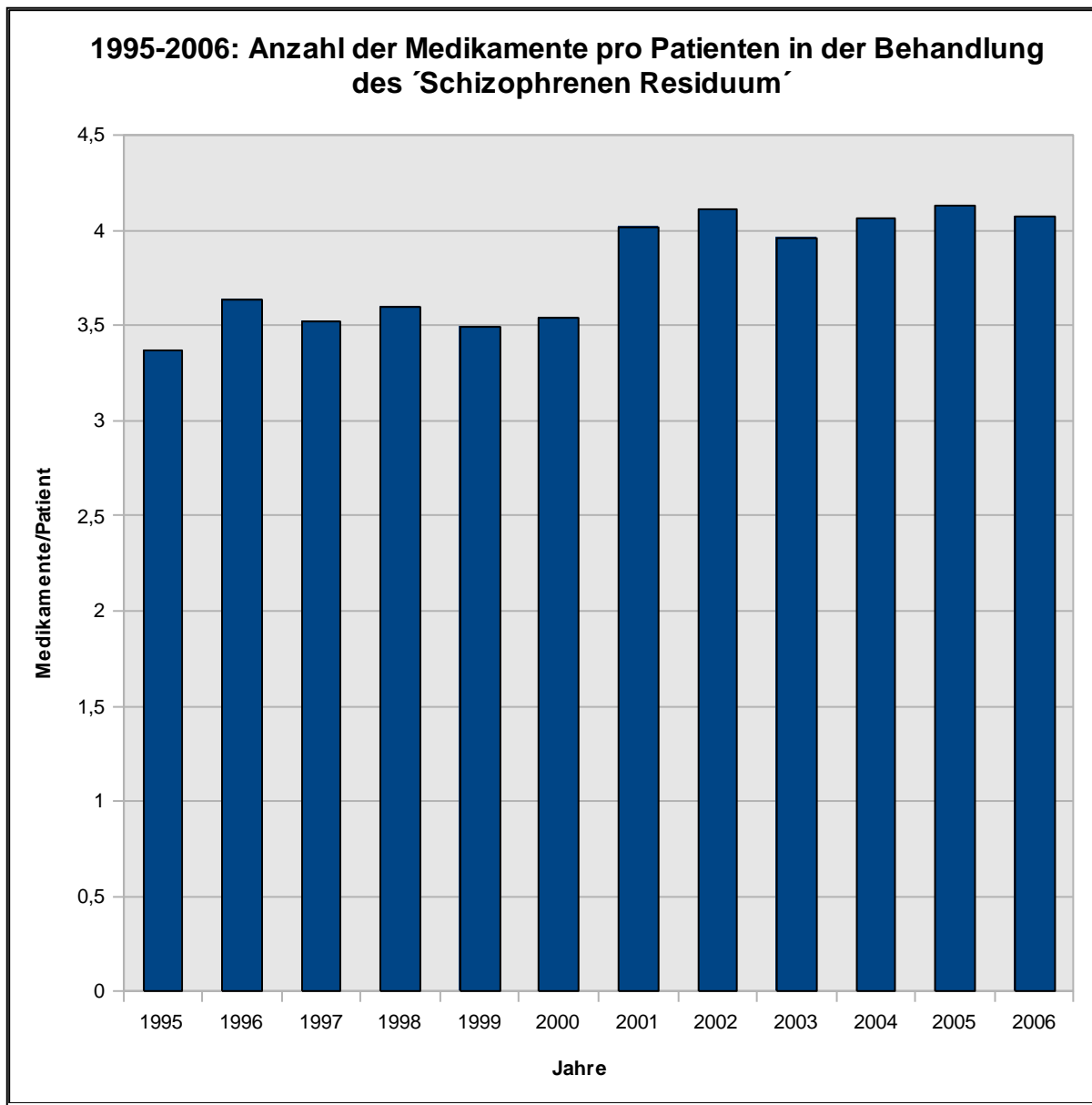
Diese Grafik verläuft ungefähr parallel zur Anzahl der Patienten, wobei im Jahr 1995 ca. 1050 Medikamente und im Jahr 2006 ca. 950 Medikamente in der Therapie des 'Schizophrenen Residuum' in den AGATE-Kliniken verordnet wurden.

**Anteil der Medikamente in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum' an allen verordneten Medikamenten**



Diese Abbildung zeigt Parallelität zur Grafik der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' an den Gesamtpatienten, wobei hier die einzelnen Prozentwerte etwas höher liegen.

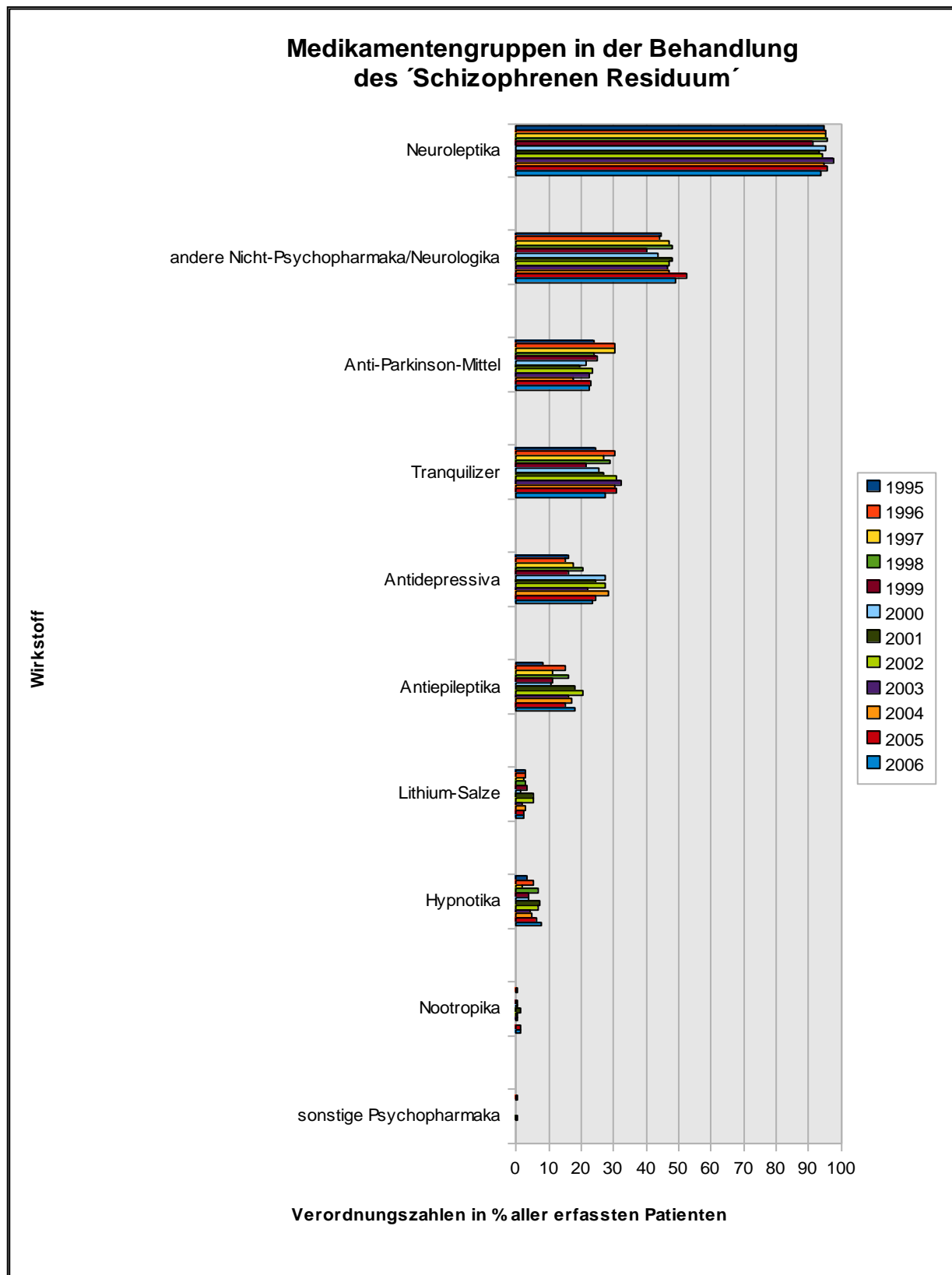
### Anzahl der Medikamente pro Patienten



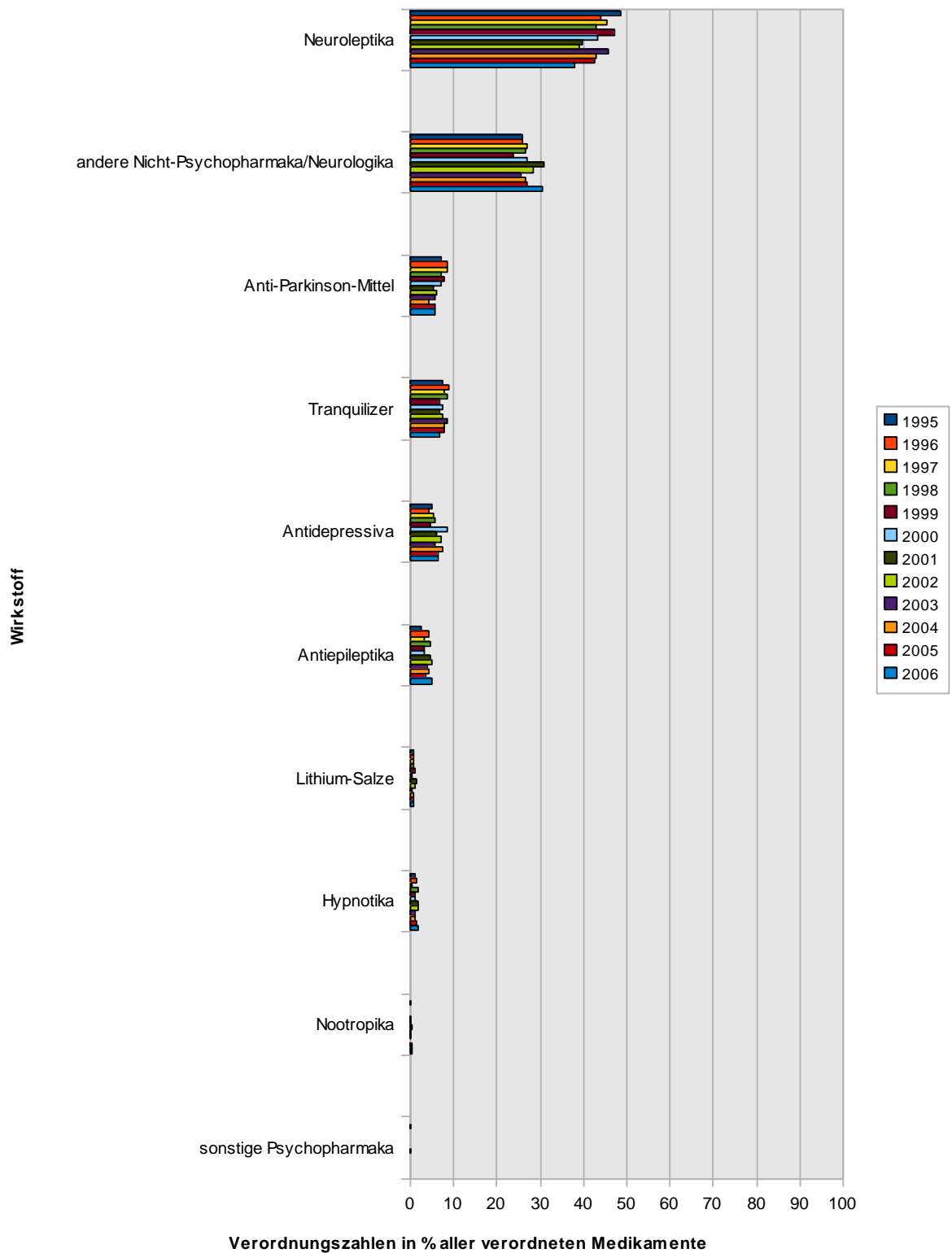
Obwohl die Anzahl der insgesamt verabreichten Medikamente zurückging, stieg die Anzahl der Medikamente, die durchschnittlich an einen Patienten mit Diagnose 'Schizophrenes Residuum' verabreicht wurden. Im Zeitraum von 1995 bis 2000 erhielt jeder Patient im Durchschnitt ca. 3,5 Medikamente, von 2001 bis 2006 wurden jedem Patienten durchschnittlich ca. 4,0 Medikamente verschrieben.

### 3.7.2.2 Art der verordneten Medikamente

#### 3.7.2.2.1 Medikamentengruppen



## Medikamentengruppen in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum'



Zur Behandlung des 'Schizophrenen Residuum' wurden im Zeitraum von 1995 bis 2006 bei ca. 95% der betroffenen Patienten NL eingesetzt. Ihr Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung ging von knapp 50% im Jahr 1995 auf knapp 40% im Jahr 2006 zurück.

Der Kurvenverlauf der Nicht-Psychopharmaka weist eine leicht ansteigende Tendenz auf. Ausgehend von 45% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' im Jahr 1995, wurde im Jahr 2006 sogar die Hälfte der F20.5-Patienten zusätzlich mit Nicht-Psychopharmaka behandelt. Dies hat einen Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung von 25% bis 30% zur Folge.

Mit APM wurde sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 jeweils knapp ein Viertel der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' therapiert. In den Jahren 1996 und 1997 erhielten sogar 30% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' diese Präparate. APM haben einen leicht rückläufigen Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung, der im Jahr 2006 ca. 6% ausmachte.

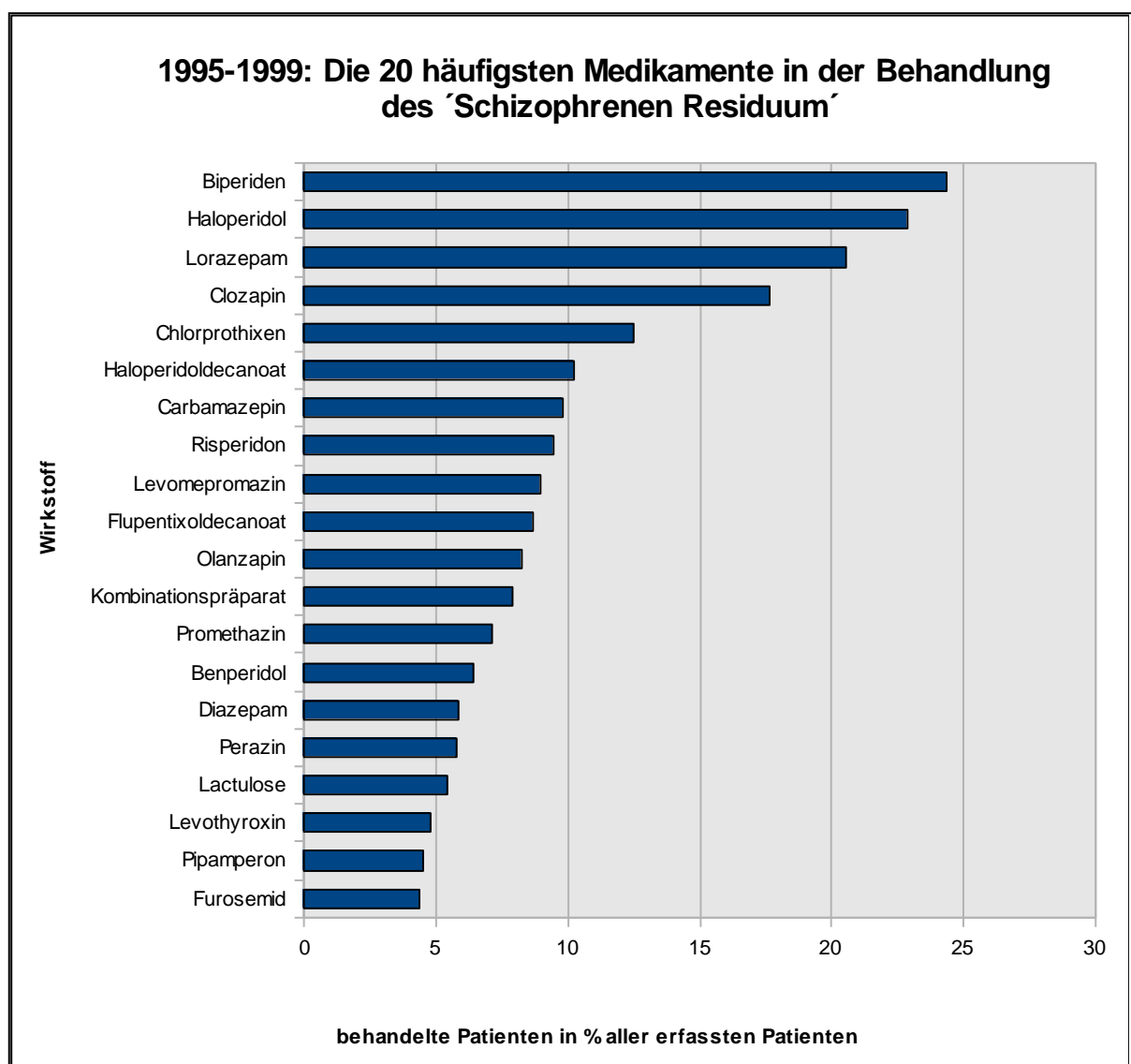
Ungefähr 25% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' nahmen im Zeitraum von 1995 bis 2006 Tranquilizer ein, so dass diese einen Beitrag zu allen verordneten Medikamenten von 7% bis 8% leisteten.

Die Verordnungszahlen der AD lagen im Zeitraum von 1995 bis 1999 je bei ca. 15% bis 20% der 295.6-Patienten. Seit dem Jahr 2000 erhält ungefähr ein Viertel der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' AD. Dem kommt ein Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung von ca. 5% im Jahr 1995 bzw. 8% im Jahr 2006 gleich.

Außerdem werden AEP vermehrt in der Therapie des 'Schizophrenen Residuum' eingesetzt. Während im Jahr 1995 knapp 10% der 295.6-Patienten AEP verschrieben wurden, bekamen im Jahr 2006 fast 20% der F20.5-Patienten diese Präparate. AEP steuerten im erfassten Zeitraum ca. 5% zur Gesamtmedikamentenverordnung bei.

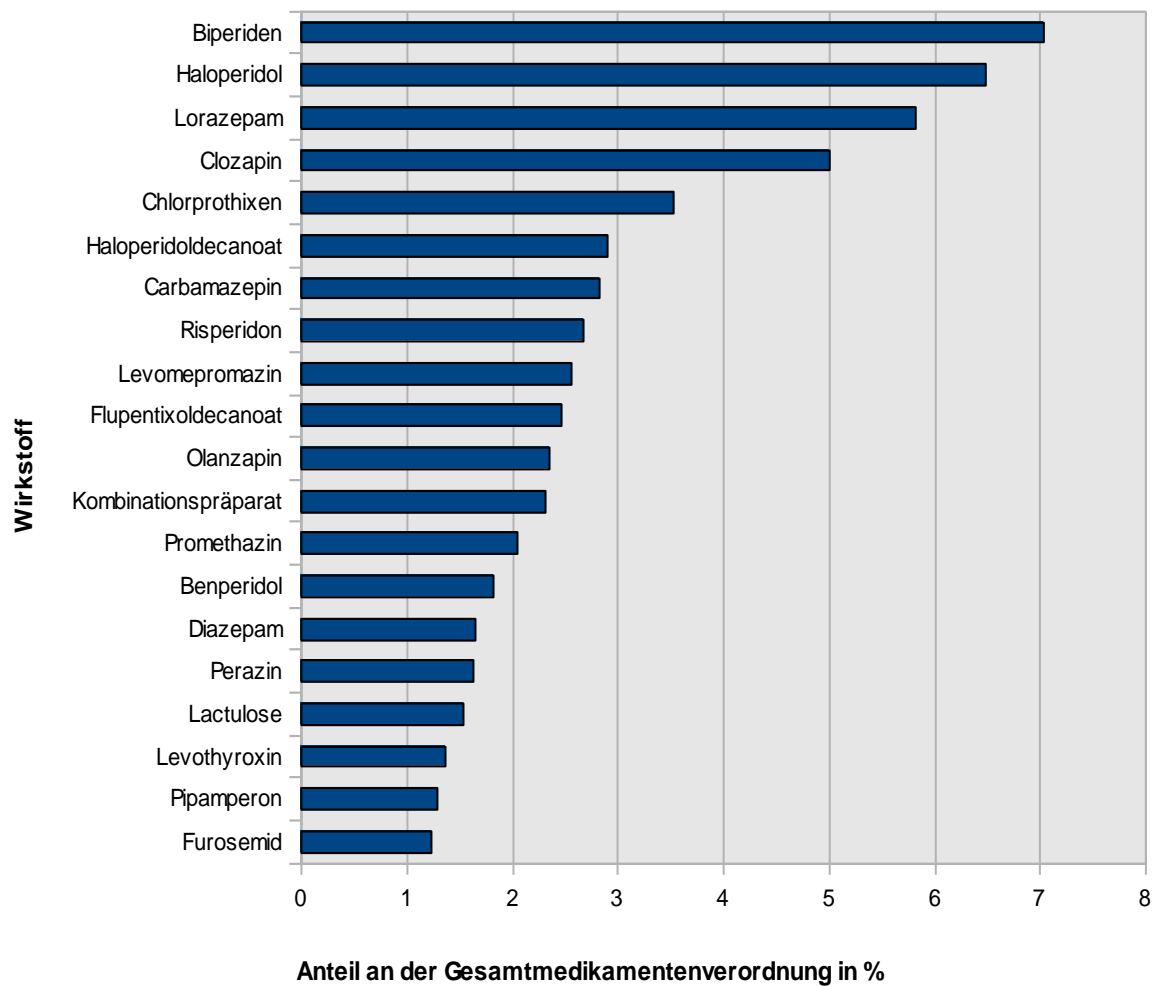
Die Verschreibungszahlen der Lithium-Salze erreichten im erfassten Zeitraum einen Wert von knapp 5% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum'. Hypnotika wurden etwas mehr als 5% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' verabreicht. Dies bedeutet einen Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung von ca. 2% für Lithium-Salze bzw. von 3% für Hypnotika. Die Verordnungszahlen von Nootropika und sonstigen Psychopharmaka sind zu vernachlässigen.

### 3.7.2.2.2 Die 20 häufigsten Medikamente

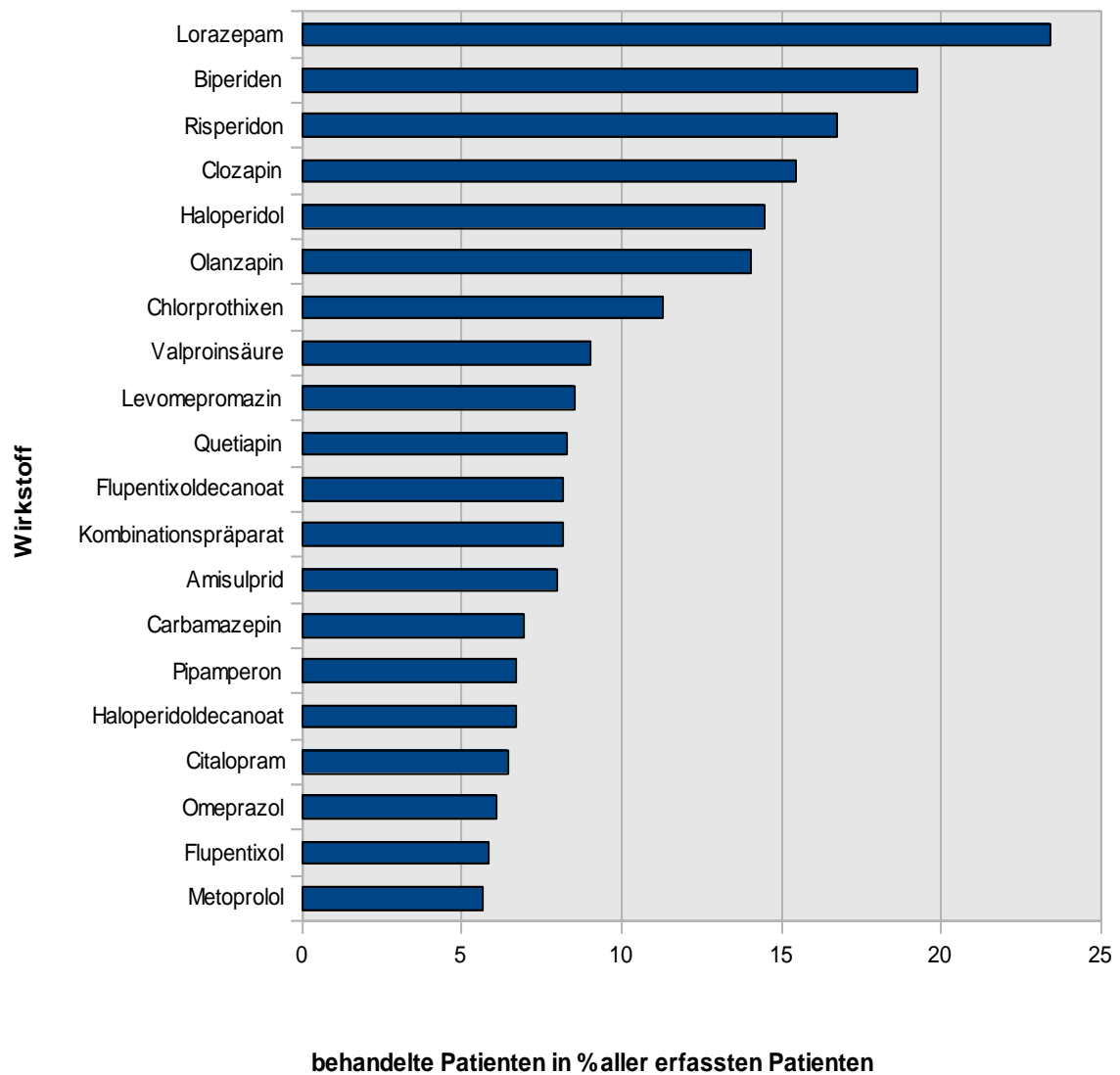




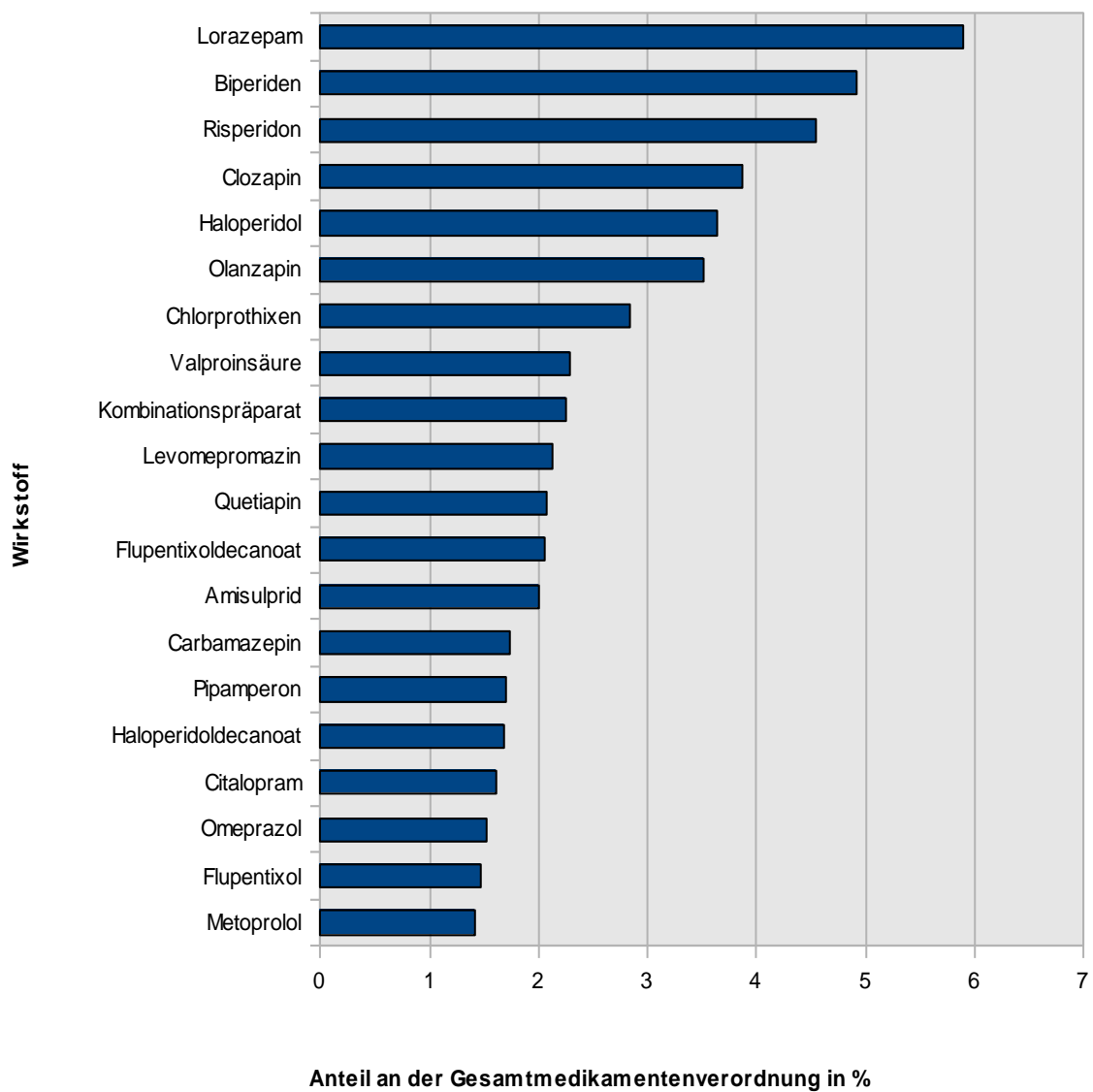
### 1995-1999: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum'



### 2000-2006: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum'



### 2000-2006: Die 20 häufigsten Medikamente in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum'



Unter den 20 häufigsten Medikamenten sind sowohl von 1995 bis 1999 als auch von 2000 bis 2006 jeweils acht Nicht-NL zu finden, wobei jeweils drei Nicht-NL unter den zehn häufigsten Medikamenten zu finden sind.

In beiden erfassten Zeiträumen zählen folgende vier Medikamente zu den 20 häufigsten: Biperiden, Lorazepam, Carbamazepin und Kombinationspräparat.

Das Anticholinergikum Biperiden wurde im Zeitraum von 1995 bis 1999 fast einem Viertel der 295.6-Patienten verschrieben, womit es das am häufigsten eingesetzte Medikament in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum' darstellte. Von 2000 bis 2006 erhielten nur noch knapp 20% der F20.5-Patienten dieses Präparat. Dem entsprechen Anteile von 7% bzw. 5% an der Gesamtmedikamentenverordnung in den jeweiligen Zeiträumen.

Mit dem BZD Lorazepam wurden von 1995 bis 1999 etwas mehr als 20% der 295.6-Patienten therapiert, womit dieses Medikament knapp 6% zur Gesamtmedikamentenverordnung beisteuert. Im Zeitraum von 2000 bis 2006 kam bei 23% der F20.5-Patienten Lorazepam zum Einsatz, weshalb dieses Präparat nun an Platz eins obiger Aufstellung zu finden ist, obwohl es nach wie vor knapp 6% zur Gesamtmedikamentenverordnung beiträgt. Daraus lässt sich schließen, dass die Therapie des 'Schizophrenen Residuum' breitbasiger geworden ist.

Das AEP Carbamazepin wurde im erfassten ICD-9-Zeitraum 10%, im genannten ICD-10-Zeitraum nur noch 7% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' verabreicht, so dass dieses Medikament knapp 3% bzw. 2% der Gesamtmedikamentenverordnung ausmacht.

In beiden erfassten Zeiträumen ist das Kombinationspräparat an Platz zwölf obiger Auflistungen zu finden, wobei es jeweils 8% der 295.6- bzw. F20.5-Patienten erhielten. Das Kombinationspräparat stellte somit je 2% aller verordneten Medikamente.

In der Aufstellung zu den Jahren 1995 bis 1999 sind desweiteren Diazepam, Lactulose, Levothyroxin und Furosemid unter den 20 häufigsten Medikamenten anzutreffen.

Mit dem BZD Diazepam wurden ca. 6% der 295.6-Patienten behandelt, weshalb es knapp 2% aller verordneten Medikamente repräsentiert.

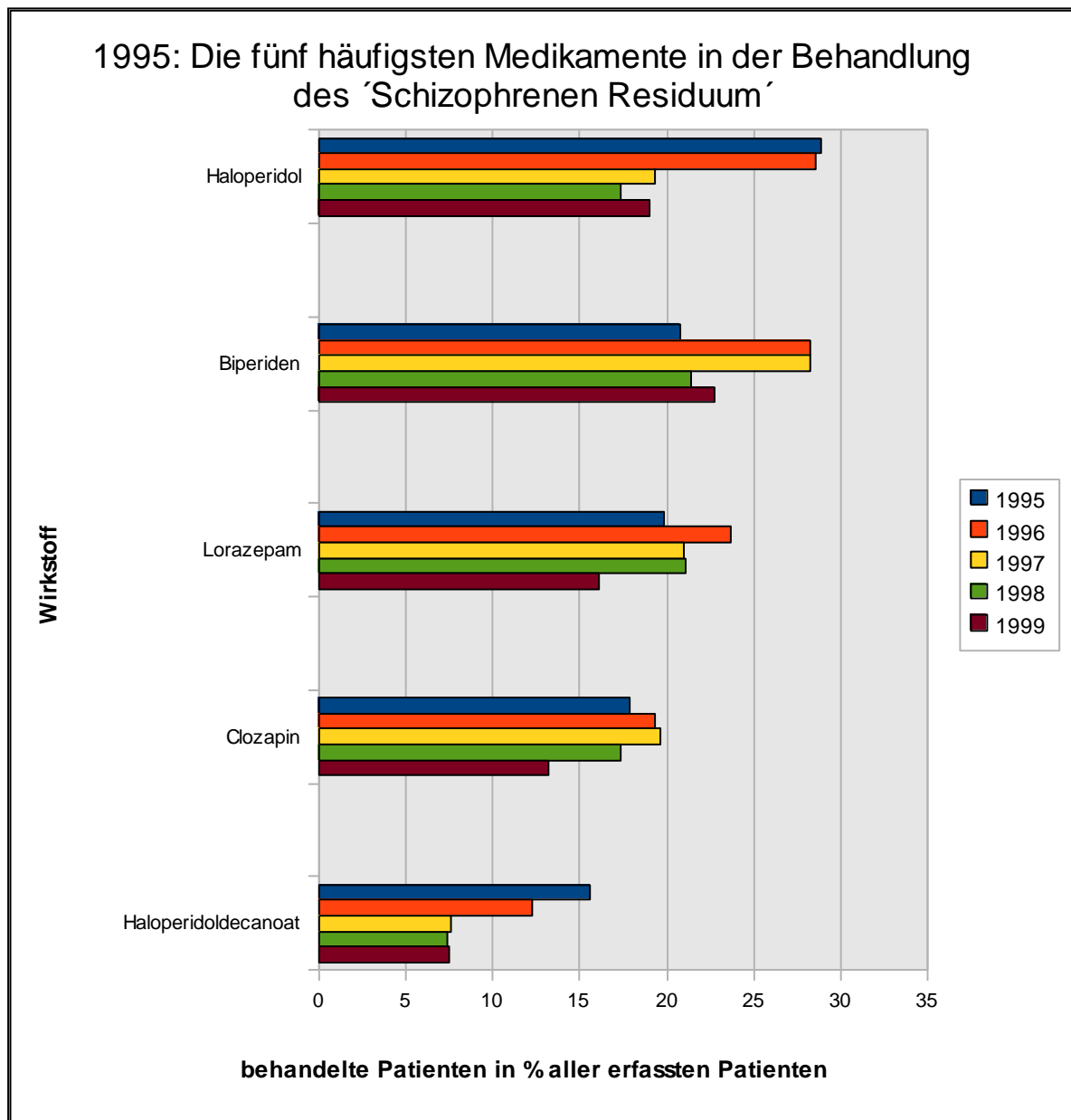
Jeweils ca. 5% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' wurden Lactulose, das Schilddrüsenhormon Levothyroxin und das Schleifendiuretikum Furosemid verschrieben, was Anteile von je ca. 1,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung zur Folge hat.

Für den Zeitraum von 2000 bis 2006 sind überdies folgende Medikamente unter den 20 häufigsten zu finden: Valproinsäure, Citalopram, Omeprazol und Metoprolol.

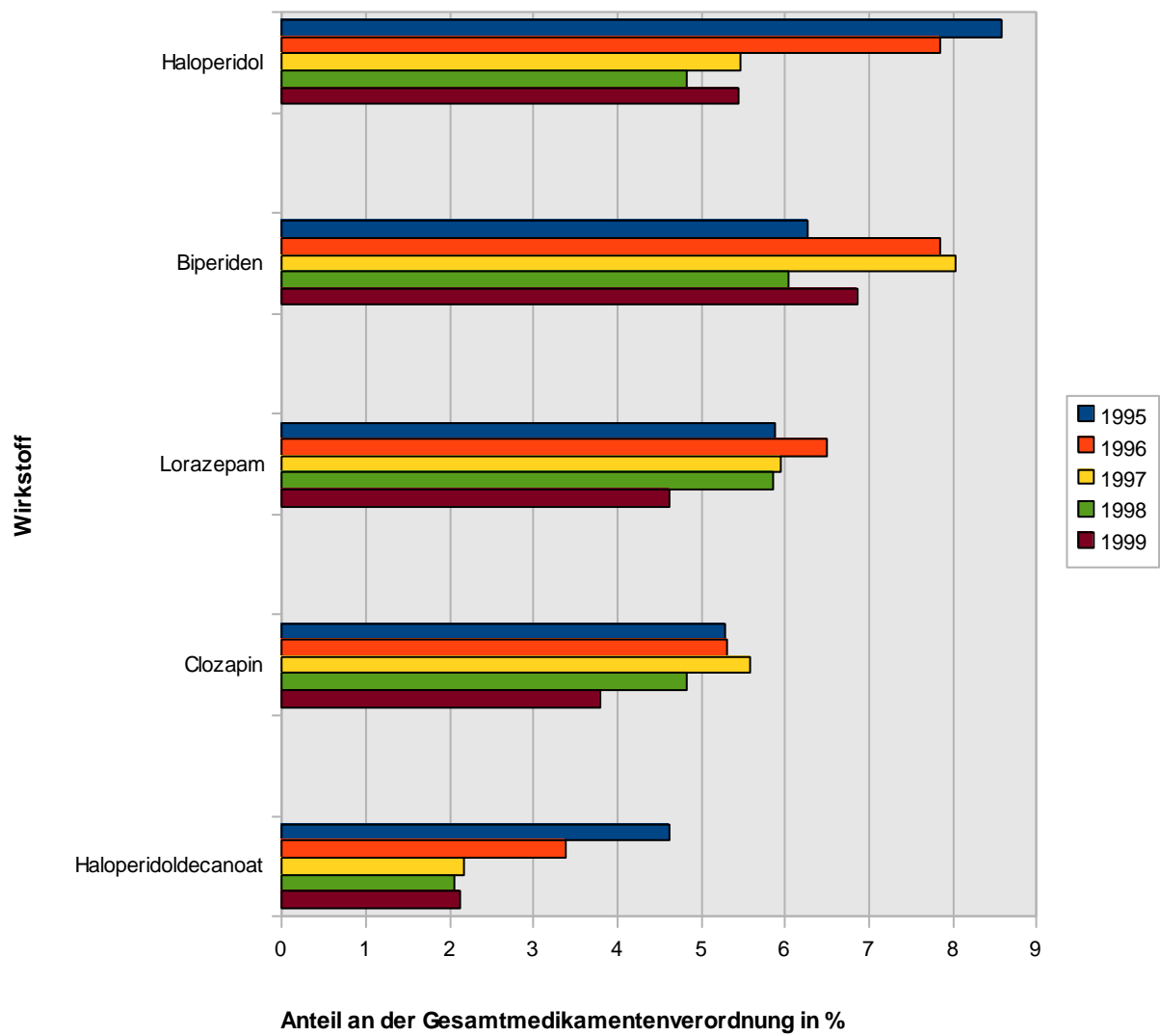
Das AEP Valproinsäure wurde in der Therapie von 9% der F20.5-Patienten eingesetzt, was einem Anteil von knapp 2,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung gleichkommt.

Das AD Citalopram, der PPI Omeprazol und der  $\beta$ -Blocker Metoprolol wurden jeweils bei ungefähr 6% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' angewendet, was einen Anteil von ca. 1,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung bedeutet.

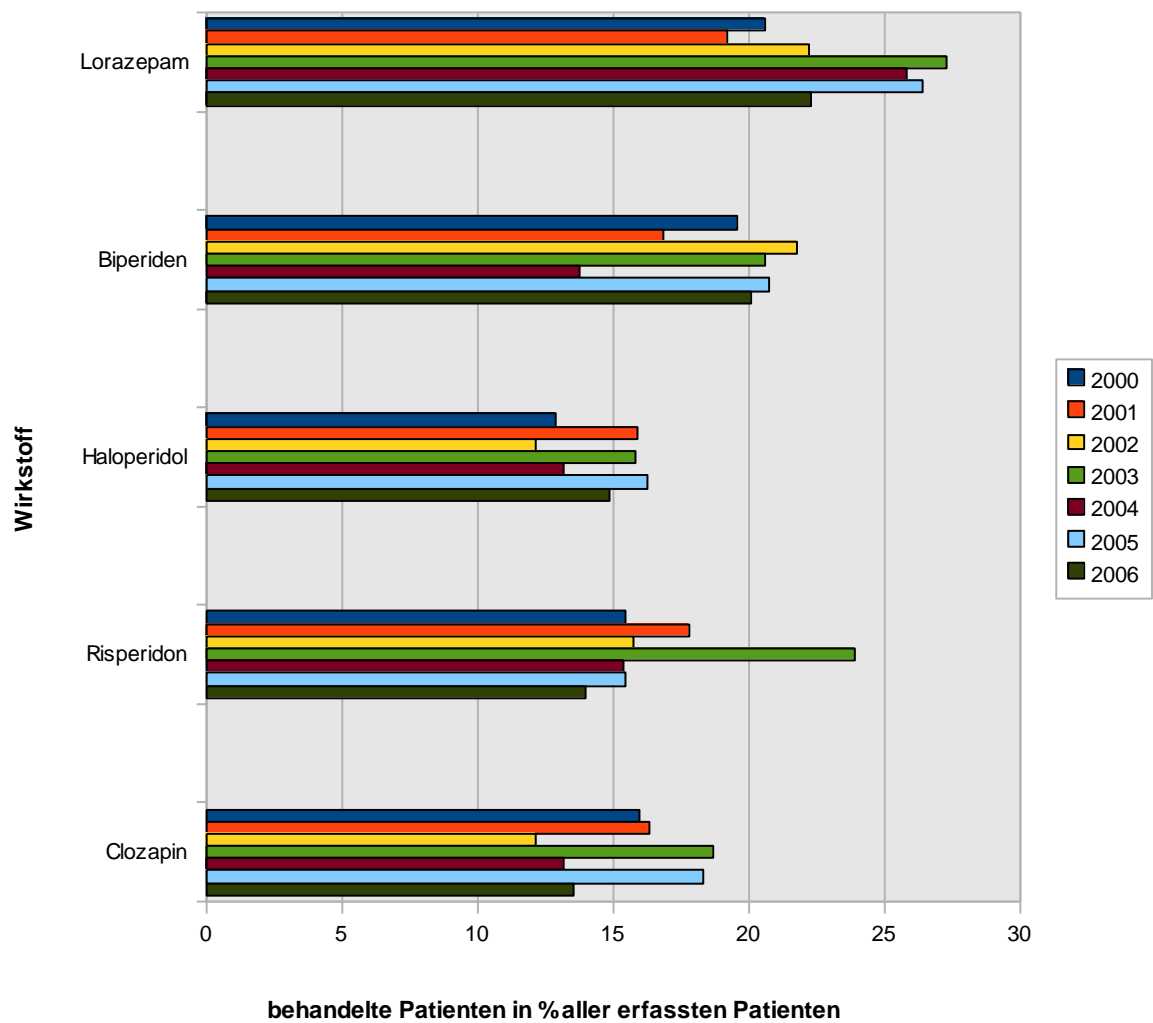
### 3.7.2.2.3 Die fünf häufigsten Medikamente im zeitlichen Verlauf



### 1995: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum'

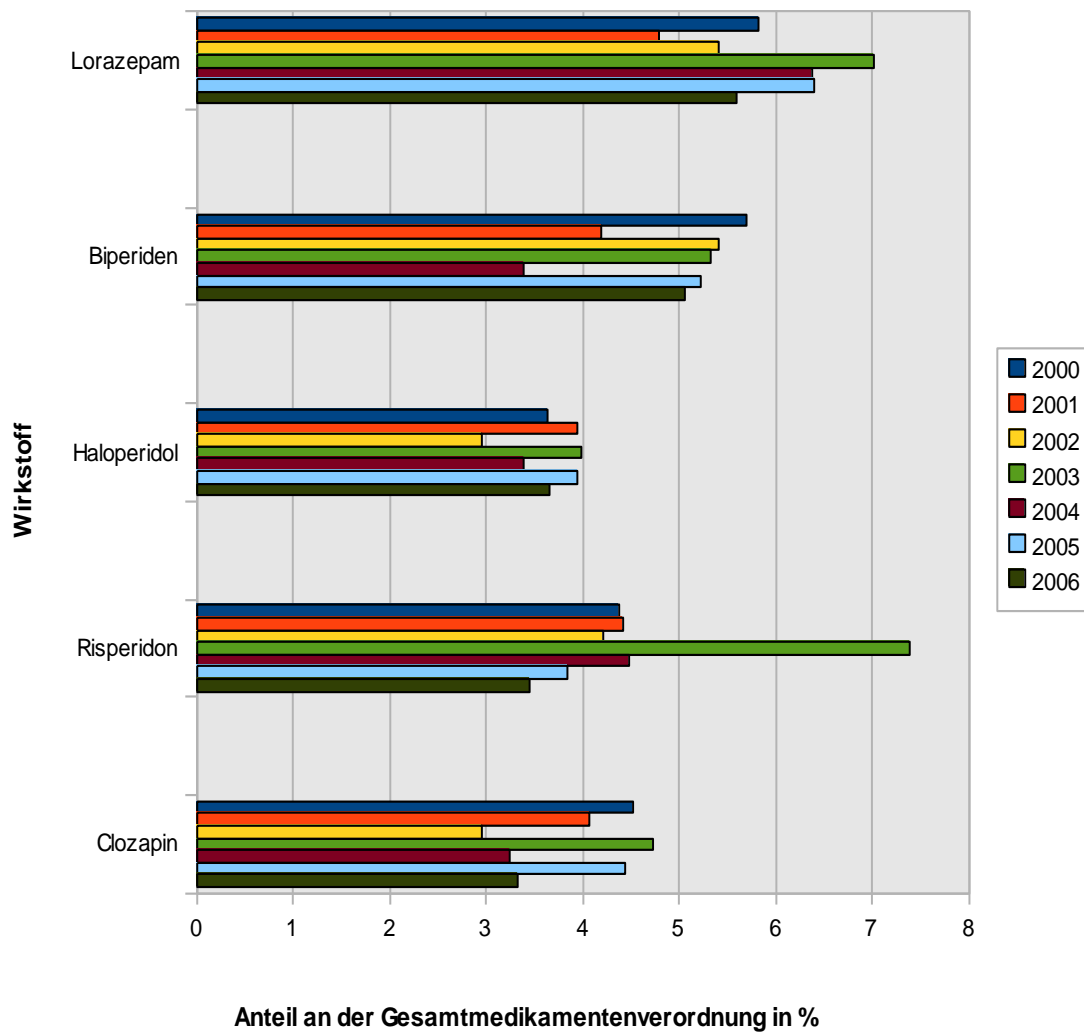


### 2006: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum'





### 2006: Die fünf häufigsten Medikamente in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum'



Die fünf häufigsten Medikamente in den Jahren 1995 und 2006 weisen vier Überschneidungen auf, nämlich: Haloperidol, Biperiden, Lorazepam und Clozapin.

Haloperidol war im Jahr 1995 das am häufigsten verordnete Medikament. Fast 30% der 295.6-Patienten nahmen im Jahr 1995 dieses NL ein, wohingegen im Jahr 2006 nur noch 15% der F20.5-Patienten Haloperidol bekamen, was Rang drei in obiger Aufstellung bedeutet. Somit hat sich dieser Wert über den erfassten Zeitraum hinweg halbiert. Zunächst brachen die Verordnungszahlen von Haloperidol im Jahr 1997 um ca. 10% auf knapp 20% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' ein, dann sanken sie im Jahr 2000 auf ca. 13% der F20.5-Patienten ab. Demzufolge ist auch der Anteil von Haloperidol an der Gesamtmedikamentenverordnung von 8,5% im Jahr 1995 auf 3,5% im Jahr 2006 zurückgegangen.

Haloperidoldecanoat, das Depotpräparat von Haloperidol, wurde im Jahr 1995 ca. 15% der F20.5-Patienten verabreicht und ist somit unter den fünf häufigsten Medikamenten vorzufinden. Dies hat einen Anteil von 4,5% an der Gesamtmedikamentenverordnung zur Folge. Seit dem Jahr 1997 liegen die Verordnungszahlen von Haloperidoldecanoat konstant bei 7% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum'.

Biperiden steht sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 an zweiter Stelle obiger Auflistungen, wobei jeweils ca. 20% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' dieses Anticholinergikum erhielten. Dabei macht Biperiden 6% bzw. 5% an allen verordneten Medikamenten aus. Auffällig ist, dass in den Jahren 1996 und 1997 28% der 295.6-Patienten, im Jahr 2004 nur 14% der F20.5-Patienten mit diesem Medikament therapiert wurden.

Lorazepam wurde im Jahr 1995 20% der 295.6-Patienten verschrieben. Nach zwischenzeitlichen Schwankungen der Verordnungszahlen bis auf 16% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' im Jahr 1999 und 27% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' im Jahr 2003, wurden im Jahr 2006 22% der F20.5-Patienten mit Lorazepam behandelt. Somit war Lorazepam im Jahr 2006 das am häufigsten verordnete

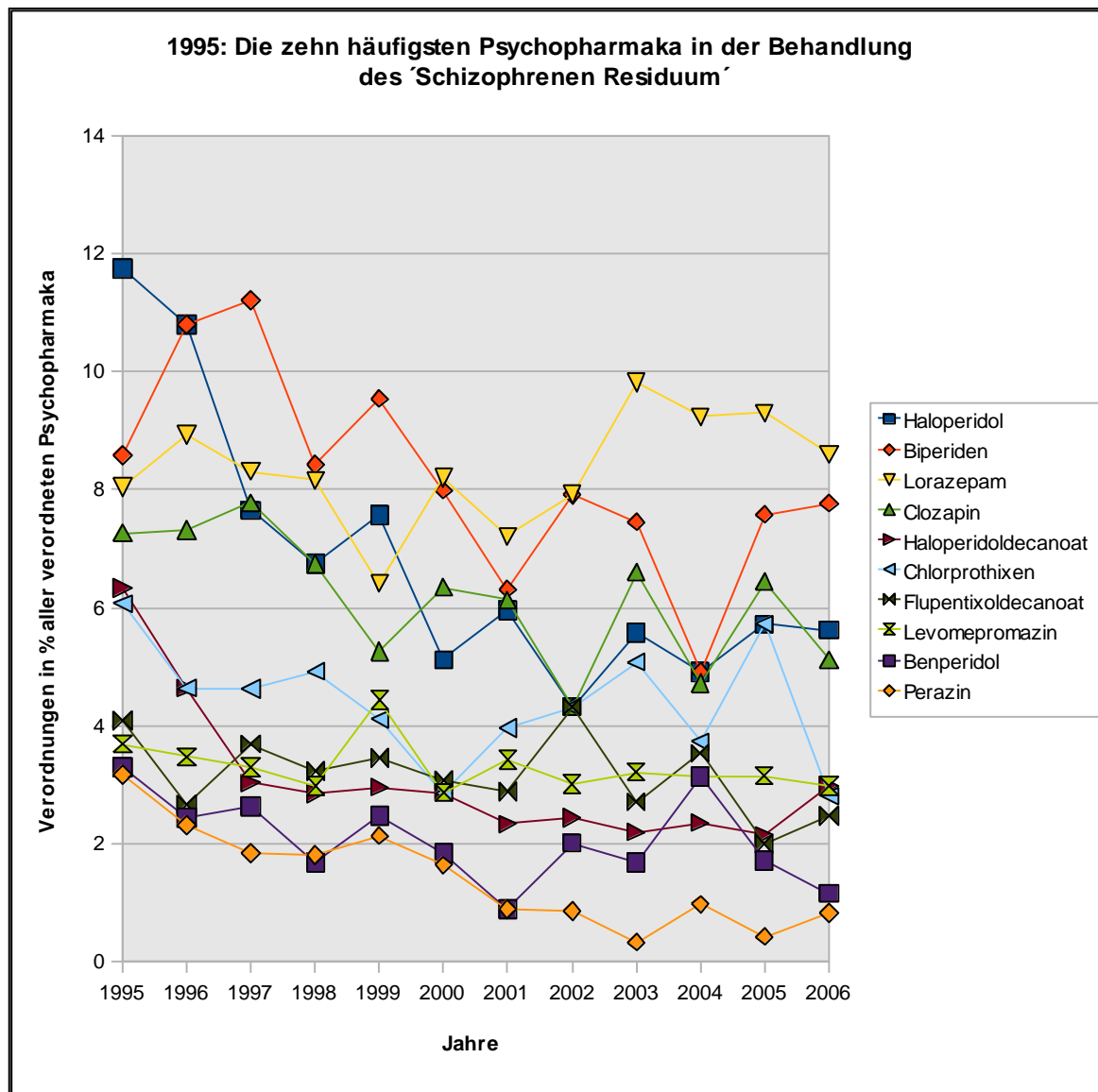
Medikament. Diesen Verordnungszahlen entsprechen Anteile an der Gesamtmedikamentenverordnung von 6% im Jahr 1995 bzw. von 5,5% im Jahr 2006.

Außerdem griff man im Jahr 1995 auf Clozapin bei der Behandlung von 18% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' zurück. In den Folgejahren zeigten die Verordnungszahlen dieses NL leichte Schwankungen, so dass im Jahr 2006 schließlich 14% der F20.5-Patienten Clozapin erhielten. Daraus ergibt sich ein Anteil an der Gesamtmedikamentenverordnung von 5,5% im Jahr 1995 bzw. 3,5% im Jahr 2006.

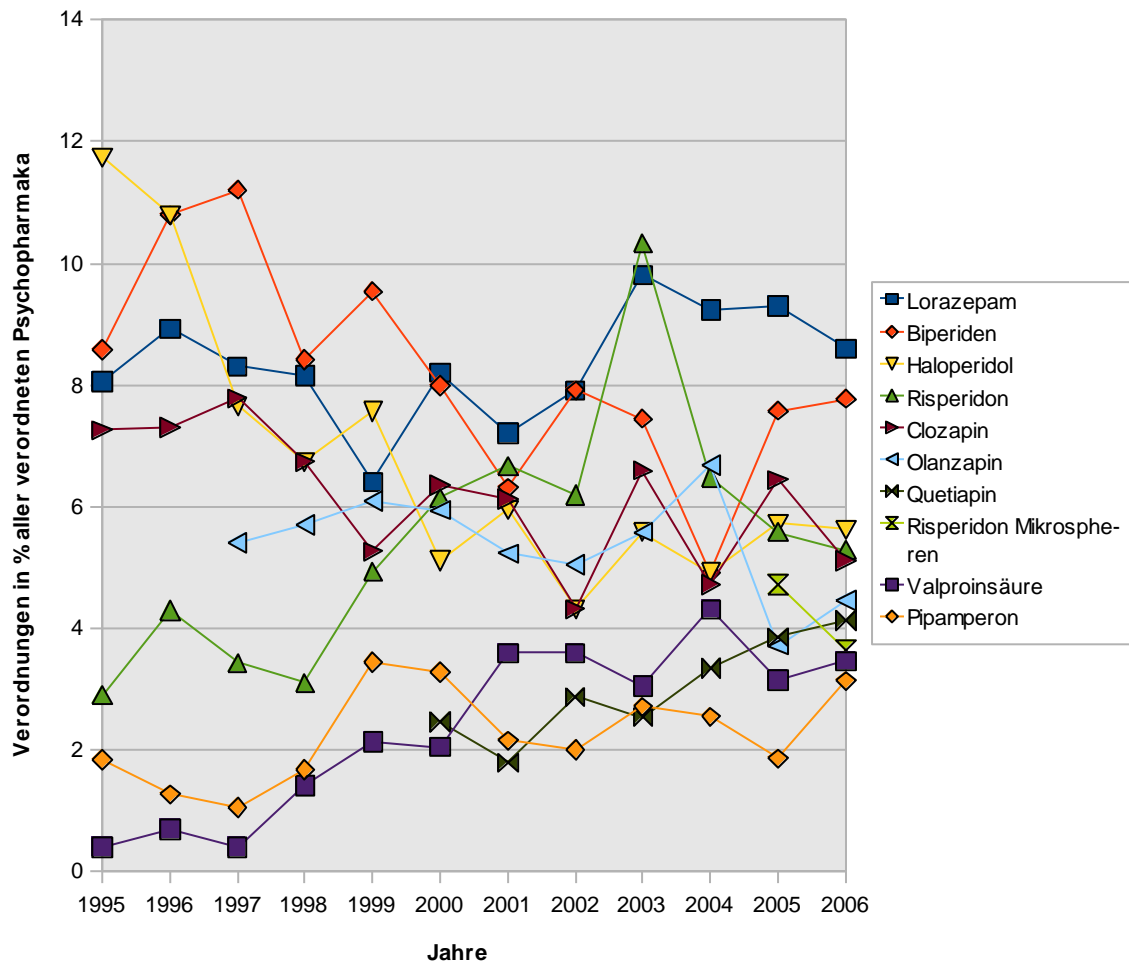
Zu den fünf häufigsten Medikamenten im Jahr 2006 zählt ferner Risperidon. Mit diesem NL wurden im Jahr 2006 14% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' therapiert. Auffallend ist, dass im Jahr 2003 24% der F20.5-Patienten Risperidon verabreicht wurde, obwohl dessen Verschreibungszahlen im Zeitraum von 2000 bis 2006 meist bei ca. 15% aller erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' lagen.

### 3.7.2.2.4 Die zehn häufigsten Vertreter einzelner Medikamentengruppen

#### 3.7.2.2.4.1 Die zehn häufigsten Psychopharmaka



2006: Die zehn häufigsten Psychopharmaka in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuums'



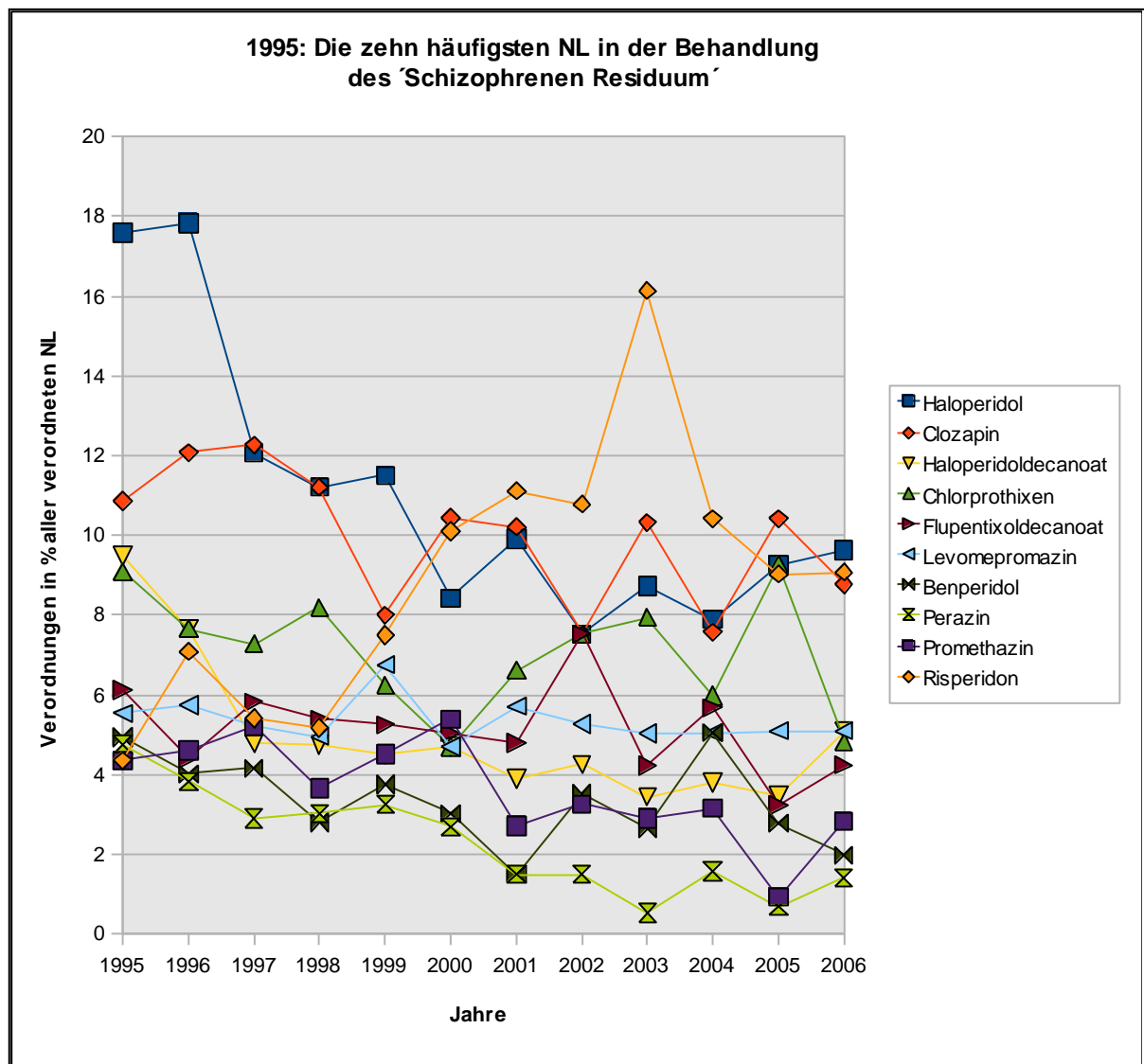
Unter den zehn häufigsten Psychopharmaka in der Therapie des 'Schizophrenen Residuum' sind im Jahr 1995 zwei, im Jahr 2006 drei Nicht-Psychopharmaka vorzufinden. Dazu zählen jeweils das Anticholinergikum Biperiden und das BZD Lorazepam.

Biperiden steht sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 an zweiter Stelle der häufigsten Psychopharmaka. Dieses Anticholinergikum machte im Jahr 1995 8,5% aller verordneten Psychopharmaka aus. Seine Verordnungszahlen erzielten im Jahr 1997 sogar 11%, sanken bis zum Jahr 2004 auf 5% ab, um im Jahr 2006 wieder bei 8% aller verordneten Psychopharmaka einzufinden.

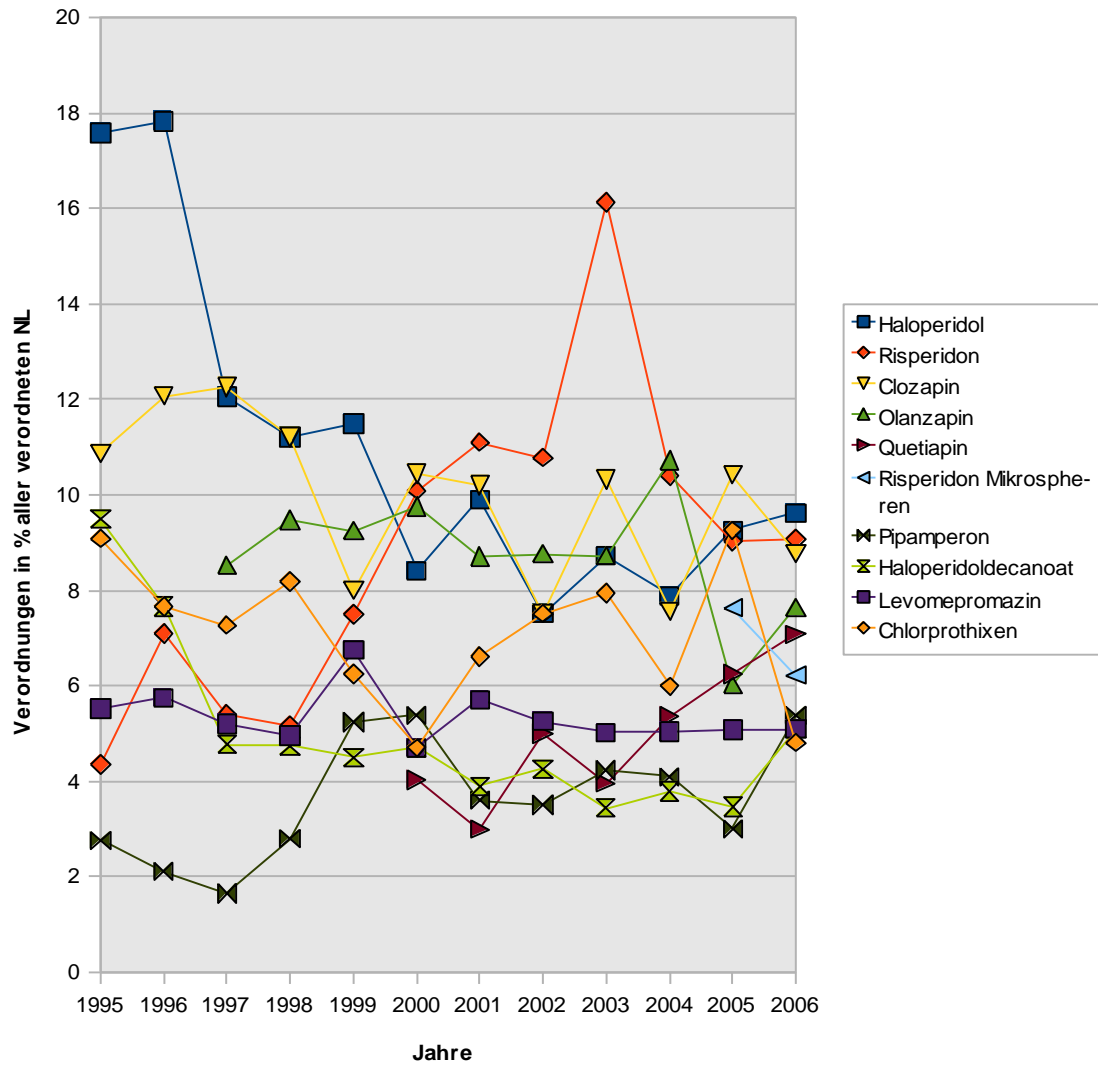
Die Verschreibungszahlen von Lorazepam betrugen im Jahr 1995 8% aller verordneten Psychopharmaka, gingen bis zum Jahr 1999 auf 6,5% zurück und erreichten im Jahr 2003 10% aller verordneten Psychopharmaka. Im Jahr 2006 erzielte Lorazepam einen Marktanteil von 8,5% aller verordneten Psychopharmaka, was dieses BZD zum am häufigsten eingesetzten Psychopharmakon machte.

Zu den zehn häufigsten Psychopharmaka im Jahr 2006 gehört außerdem das AEP Valproinsäure, das im Jahr 1995 weniger als 0,5% aller verordneten Psychopharmaka ausmachte und sich bis zum Jahr 2006 bei einem Marktanteil von knapp 4% aller verordneten Psychopharmaka etablierte.

### 3.7.2.2.4.2 Die zehn häufigsten NL



2006: Die zehn häufigsten NL in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum'





Es gibt sechs Überschneidungen zwischen den zehn häufigsten NL in der Therapie des 'Schizophrenen Residuum' aus den Jahren 1995 und 2006, nämlich Haloperidol, Clozapin, Haloperidoldecanoat, Chlorprothixen, Levomepromazin und Risperidon.

Haloperidol belegte sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 den ersten Platz der häufigsten NL.

Während dieses NL im Jahr 1995 noch 18% aller verordneten NL ausmachte, sanken seine Verordnungszahlen seit dem Jahr 2000 auf Werte unter 10% aller verordneten NL ab. Die Verschreibungszahlen des entsprechenden Depotpräparats Haloperidoldecanoat gingen von 10% aller verordneten NL im Jahr 1995 auf 5% aller verordneten NL im Jahr 2006 zurück. Somit rutschte dieses Medikament von Platz drei auf acht in obiger Auflistung ab.

Clozapin war im Jahr 1995 mit einem Anteil von 11% an allen verordneten NL an Platz zwei der häufigsten NL zu finden. Nach kurzfristig ansteigenden Verordnungszahlen, sind seit dem Jahr 1999 Verschreibungszahlen zwischen 8% und 10% aller verordneten NL zu verzeichnen. Im Jahr 2006 war Clozapin für 11% aller verordneten NL verantwortlich, weshalb es an Platz drei der häufigsten NL anzutreffen war.

Chlorprothixen erzielte im Jahr 1995 Platz vier mit einem Marktanteil von 10% aller verordneten NL, der allerdings bis zum Jahr 2006 auf 5% aller verordneten NL absank, weshalb dieses Präparat nur noch an zehnter Stelle obiger Auflistung steht.

Die Verschreibungszahlen von Levomepromazin lagen im Zeitraum von 1995 bis 2006 relativ konstant bei ca. 5% aller verordneten NL. Allerdings war Levomepromazin im Jahr 1995 an Platz sechs, im Jahr 2006 nur noch an Platz neun vorzufinden.

Risperidon, das im Jahr 1995 nur einen Marktanteil von 4% aller verordneten NL und Platz zehn in obiger Darstellung verzeichnen konnte, zeigte in den Folgejahren stark zunehmende Verordnungszahlen, so dass es im Jahr 2003 16% aller verordneten NL repräsentierte. Bis zum Jahr 2006 nahm die Verschreibungshäufigkeit dieses NL wieder auf 9% aller verordneten NL ab, was dem zweiten Platz der häufigsten NL gleichkommt. Hier ist jedoch

anzumerken, dass seit dem Jahr 2005 das Depotpräparat Risperidon Mikrospheren ebenfalls in der Therapie des 'Schizophrenen Residuum' eingesetzt wird. Dieses NL verbuchte im Jahr 2006 einen Marktanteil von 6% aller verordneten NL, was Rang sechs obiger Aufstellung bedeutet.

Neben genannten Überschneidungen waren im Jahr 1995 folgende Medikamente unter den zehn häufigsten NL vertreten: Flupentixoldecanoat, Benperidol, Perazin und Promethazin.

Die Verordnungszahlen von Flupentixoldecanoat gingen von 6% aller verordneten NL im Jahr 1995 auf 4% aller verordneten NL im Jahr 2006 zurück, wobei über den Zeitraum von 1995 bis 2006 leichte Schwankungen festzustellen sind.

Die Verschreibungshäufigkeiten der drei NL Benperidol, Perazin und Promethazin weisen ähnliche Kurvenverläufe auf. Ausgehend von 4% bis 5% aller verordneten NL im Jahr 1995, erreichten sie im Jahr 2006 einen Marktanteil von 2% bis 3% aller verordneten NL.

Im Jahr 2006 zählen neben oben beschriebenen Übereinstimmungen außerdem Olanzapin, Quetiapin und Pipamperon zu den zehn häufigsten NL.

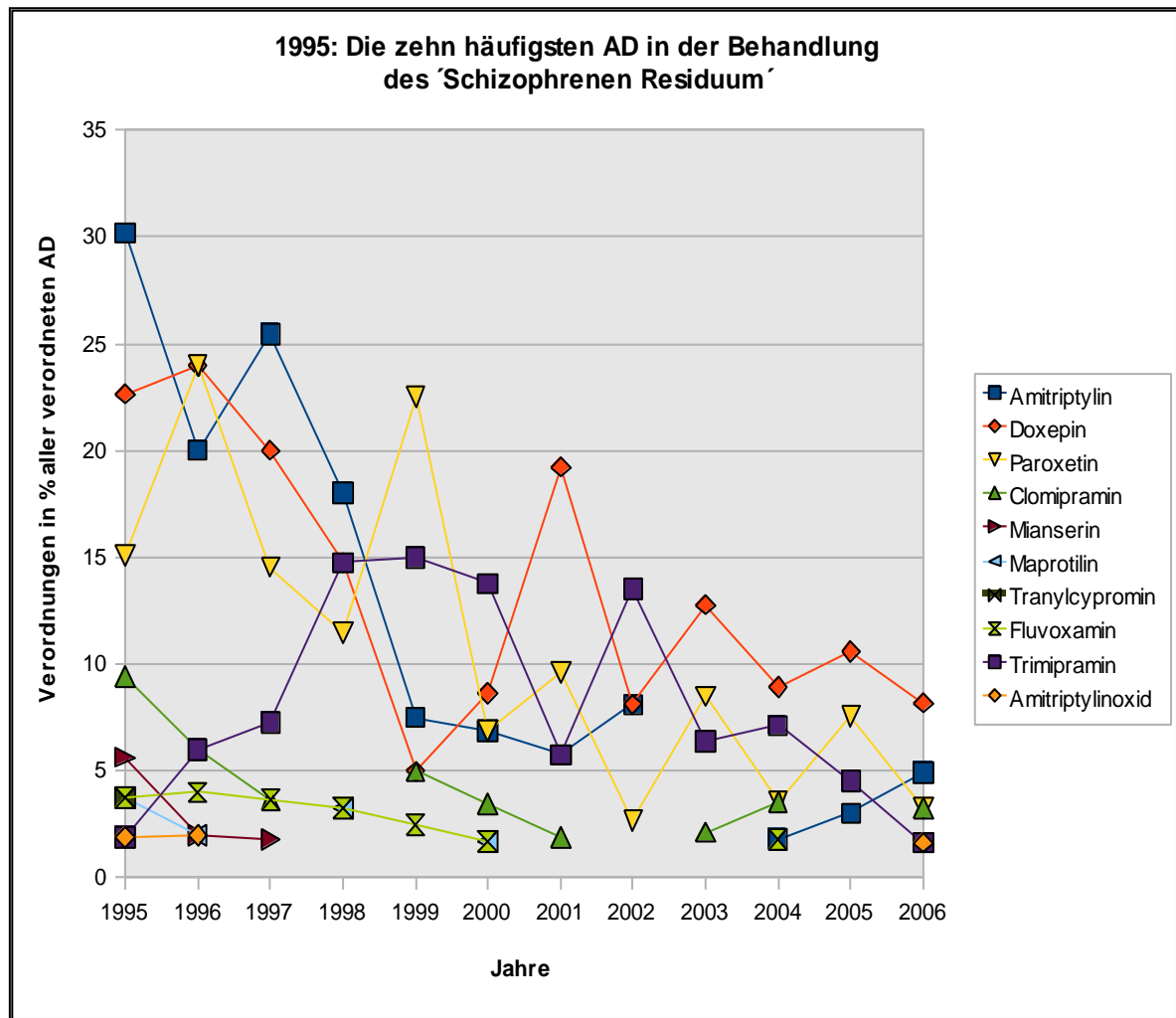
Von besonderem Interesse sind hierbei Olanzapin und Quetiapin, die aufgrund ihrer späteren Markteinführung erst im Jahr 1997 bzw. 2000 in obiger Aufstellung auftauchen.

Olanzapin erzielte in den Jahren 1997 und 2006 einen Marktanteil von jeweils ca. 8% aller verordneten NL, wobei dessen Verordnungszahlen zwischenzeitliche Schwankungen zeigten.

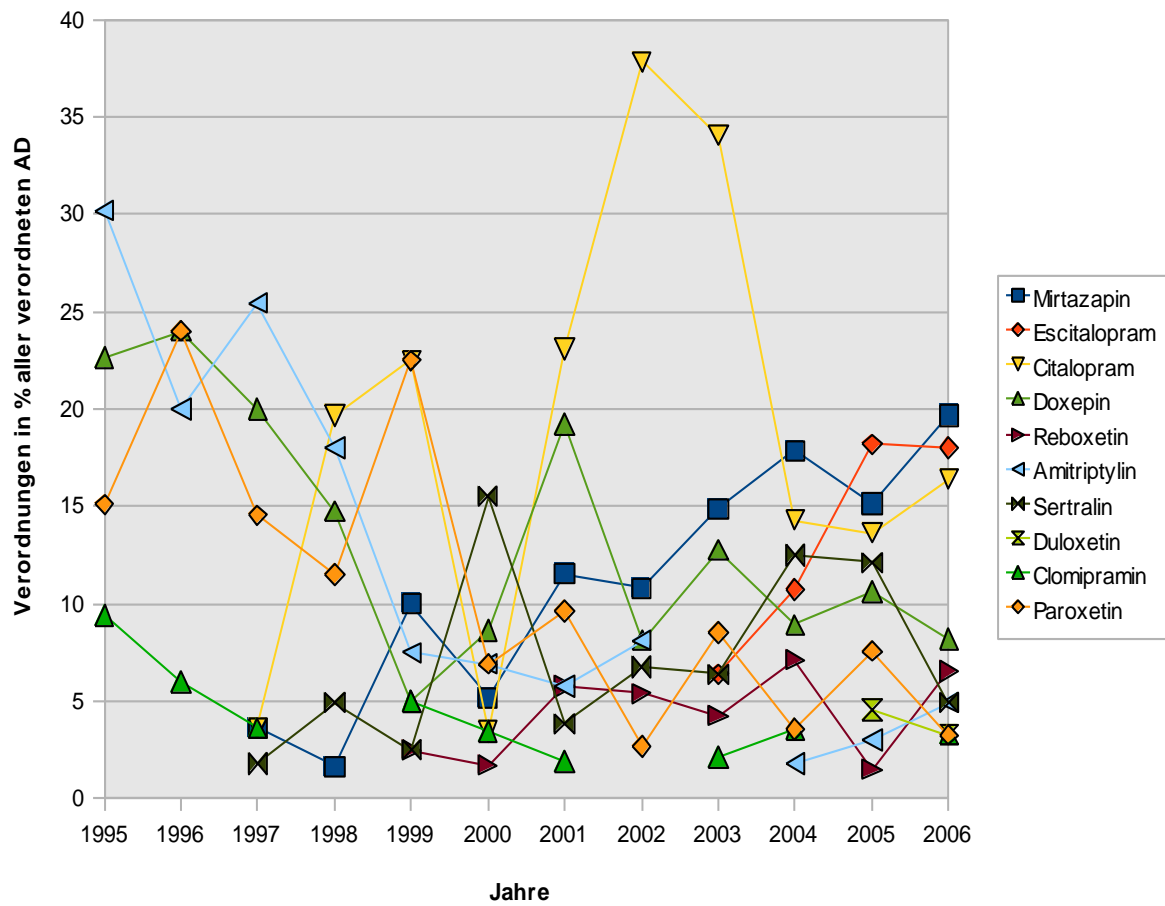
Die Verschreibungshäufigkeit von Quetiapin ist von einem Anteil von 4% an allen verordneten NL im Jahr 2000 ausgehend, relativ kontinuierlich bis auf 7% aller verordneten NL im Jahr 2006 angestiegen. Olanzapin und Quetiapin konnten somit im Jahr 2006 die Plätze vier und fünf der häufigsten NL belegen.

Die Verordnungszahlen von Pipamperon lagen im Jahr 1995 bei 3% aller verordneten NL, im Jahr 2006 bei 5% aller verordneten NL.

### 3.7.2.2.4.3 Die zehn häufigsten AD



2006: Die zehn häufigsten AD in der Behandlung  
des 'Schizophrenen Residuum'



Es gibt genau vier AD, die sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 zu den zehn häufigsten AD in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum' zählen. Dies sind Amitriptylin, Doxepin, Paroxetin und Clomipramin. Im Jahr 1995 belegten diese Medikamente die ersten vier Plätze der häufigsten AD.

Amitriptylin hatte im Jahr 1995 einen Marktanteil von 30% aller verordneten AD, der dann rapide absank und im Jahr 2006 nur noch 5% aller verordneten AD betrug.

Die Verordnungszahlen von Doxepin lagen im Jahr 1995 noch bei 23% aller verordneten AD, Im Jahr 2006 erzielten sie nur einen Wert von 8% aller verordneten AD.

Der Kurvenverlauf von Paroxetin weist trotz starker Schwankungen klar absteigende Verschreibungszahlen auf: Von 15% im Jahr 1995 ausgehend gingen die Verordnungszahlen auf 4% im Jahr 2006 zurück.

Für Clomipramin ist im Jahr 1995 ein Anteil von 10% an allen verordneten AD zu verzeichnen. In den Folgejahren sinken die Verordnungszahlen dieses AD auf unter 5% aller verordneten AD ab, sind jedoch aufgrund ihres lückenhaften Kurvenverlaufs kaum zu interpretieren.

Desweiteren gehören Mianserin, Maprotilin, Tranylcypromin, Fluvoxamin, Trimipramin und Amitriptylinoxid zu den zehn häufigsten AD im Jahr 1995.

Hierbei lohnt es allerdings nur den Kurvenverlauf von Trimipramin zu beschreiben, da die Kurvenverläufe der anderen AD stark von Lücken durchsetzt sind.

Trimipramin machte im Jahr 1995 2% aller verordneten AD aus. Daraufhin stiegen seine Verordnungszahlen bis auf je 15% aller verordneten AD in den Jahren 1998 bis 2000, um danach wieder abzusinken. Im Jahr 2006 erreichte Trimipramin wiederum nur einen Marktanteil von 2% aller verordneten AD.

Im Jahr 2006 zählen außerdem Mirtazapin, Escitalopram, Citalopram, Reboxetin, Sertralin und Duloxetin zu den zehn häufigsten AD, wobei nur die fünf erstgenannten Präparate lückenlose Kurvenverläufe aufweisen.

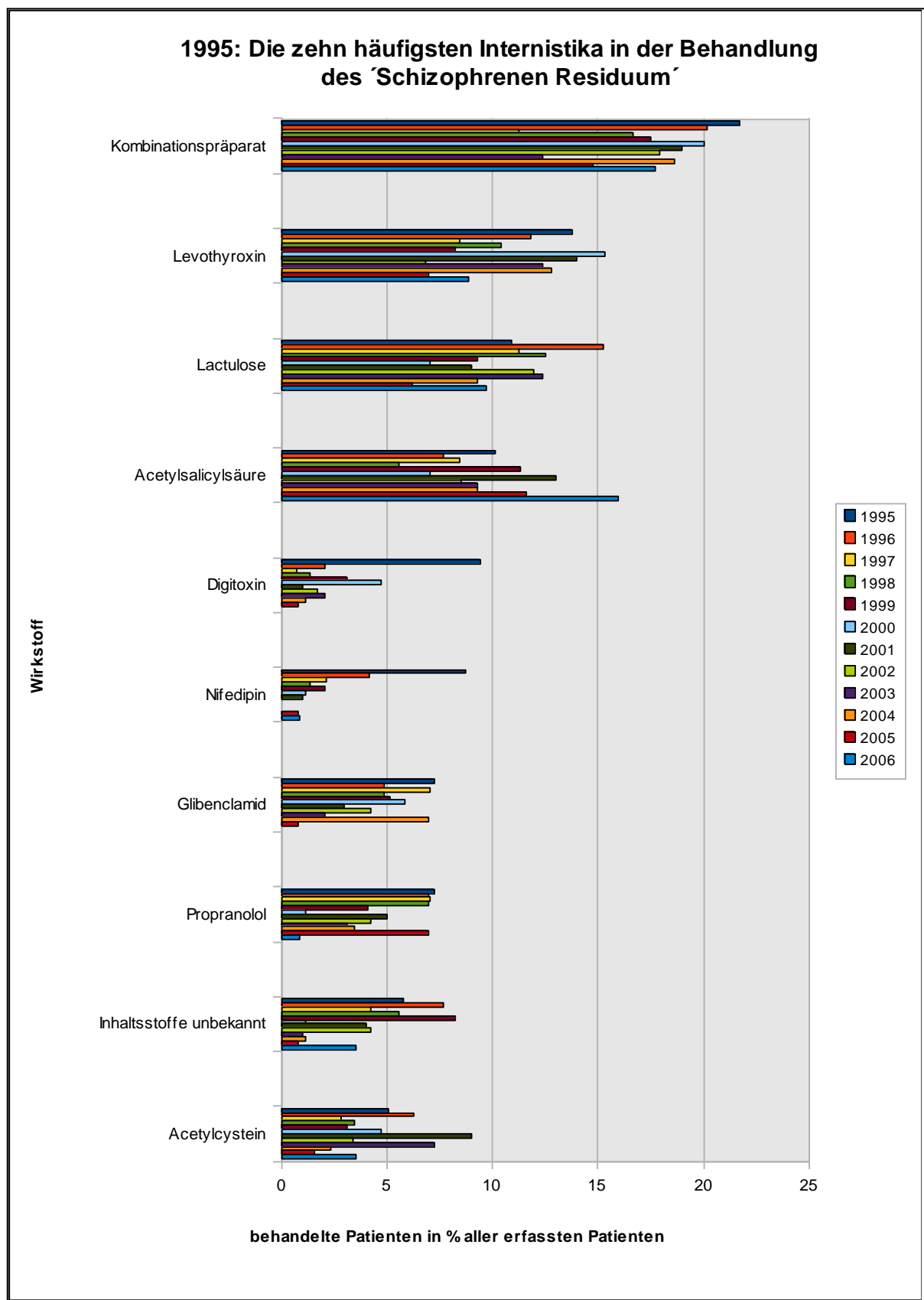
Mirtazapin verfügt im Jahr 1997 über einen Marktanteil von 4% aller verordneten AD, der bis zum Jahr 2006 auf 20% aller verordneten AD zunimmt.

Citalopram kann im Jahr 1995 ebenfalls eine Verordnungshäufigkeit von 4% aller verordneten AD vorweisen, die dann mit erheblichen Schwankungen bis auf 38% aller verordneten AD emporschnellt. Seit dem Jahr 2003 gingen die Verordnungszahlen von Citalopram merklich bis auf 16% aller verordneten AD im Jahr 2006 zurück. Dies ist darauf zurückzuführen, dass im Jahr 2003 das ähnliche AD Escitalopram, das sofort Verschreibungszahlen von 6% aller verordneten AD für sich verbuchte, auf den Markt kam. In den Folgejahren stieg der Marktanteil von Escitalopram an, so dass er im Jahr 2006 19% aller verordneten AD erzielte.

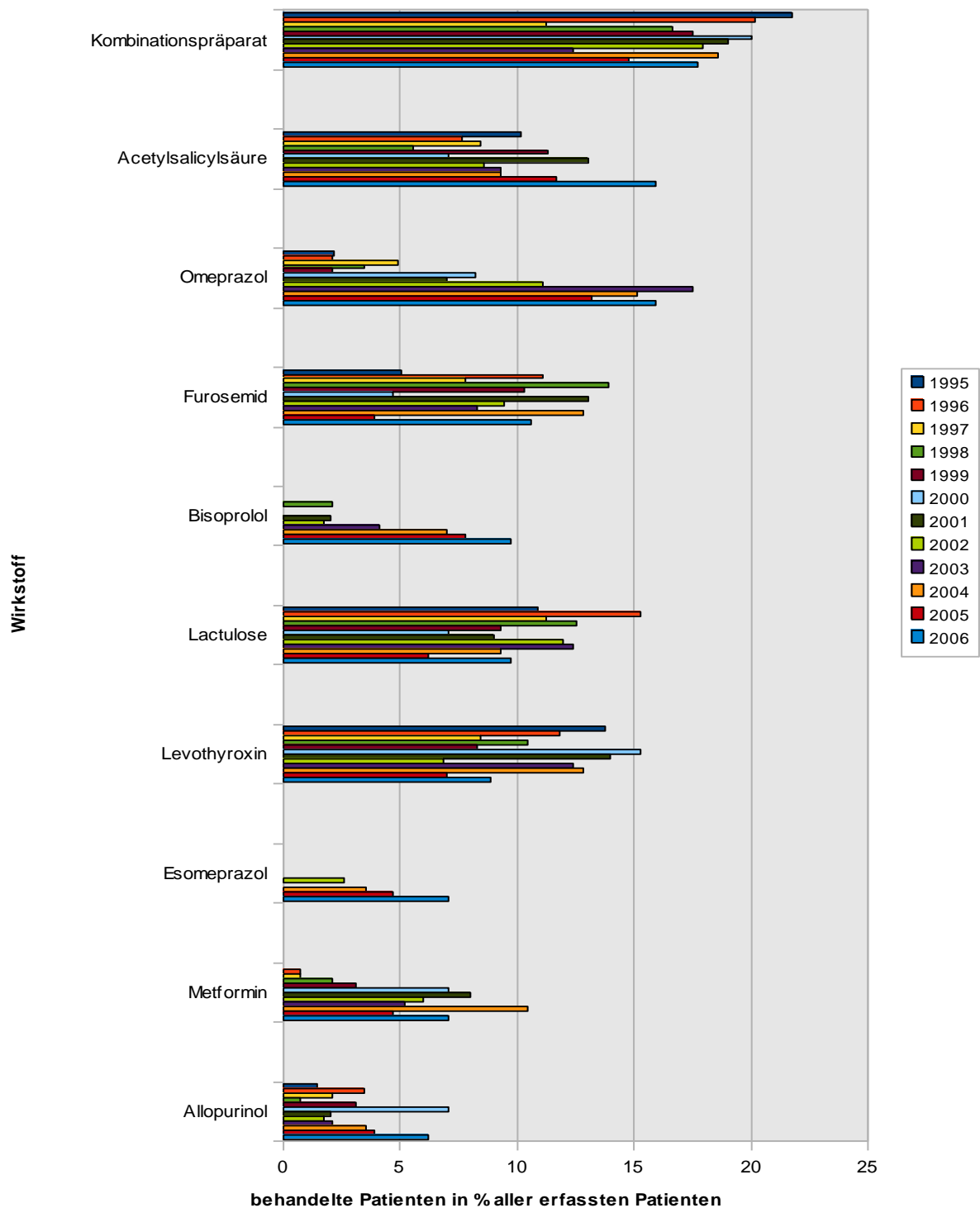
Im Zeitraum von 1999 bis 2006 erreichte Reboxetin meist Verordnungszahlen von ungefähr 5% aller verordneten AD.

Für Sertralin sind seit 1997 Verschreibungen in obiger Grafik dokumentiert, wobei dessen Anteil an allen verordneten AD 2% ausmachte. Die Verschreibungszahlen schwanken stark, so dass im Jahr 2000 ein Marktanteil von 15% aller verordneten AD verzeichnet werden konnte. Im Jahr 2006 beläuft sich die Verordnungshäufigkeit von Sertralin auf 5% aller verordneten AD.

### 3.7.2.2.4.4 Die zehn häufigsten Internistika



## 2006: Die zehn häufigsten Internistika in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum'





Unter den zehn häufigsten Internistika aus den Jahren 1995 und 2006 gibt es vier Überschneidungen. Dies sind das Kombinationspräparat, Levothyroxin, Lactulose und Acetylsalicylsäure, die im Jahr 1995 in genannter Reihenfolge die Plätze eins bis vier belegten.

Das Kombinationspräparat ist sowohl im Jahr 1995 mit einer Verordnungshäufigkeit von 22% der 295.6-Patienten als auch im Jahr 2006 mit Verschreibungszahlen von 18% der F20.5-Patienten das am häufigsten verabreichte Internistikum.

Das Schilddrüsenhormon Levothyroxin erhielten im Jahr 1995 14%, im Jahr 2006 9% des erfassten Patientenkollektivs mit 'Schizophrenem Residuum'.

Mit dem Laxantium Lactulose wurden in den Jahren 1995 und 2006 jeweils ca. 10% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' therapiert, wobei die Verordnungszahlen im betrachteten Zeitraum stark schwanken.

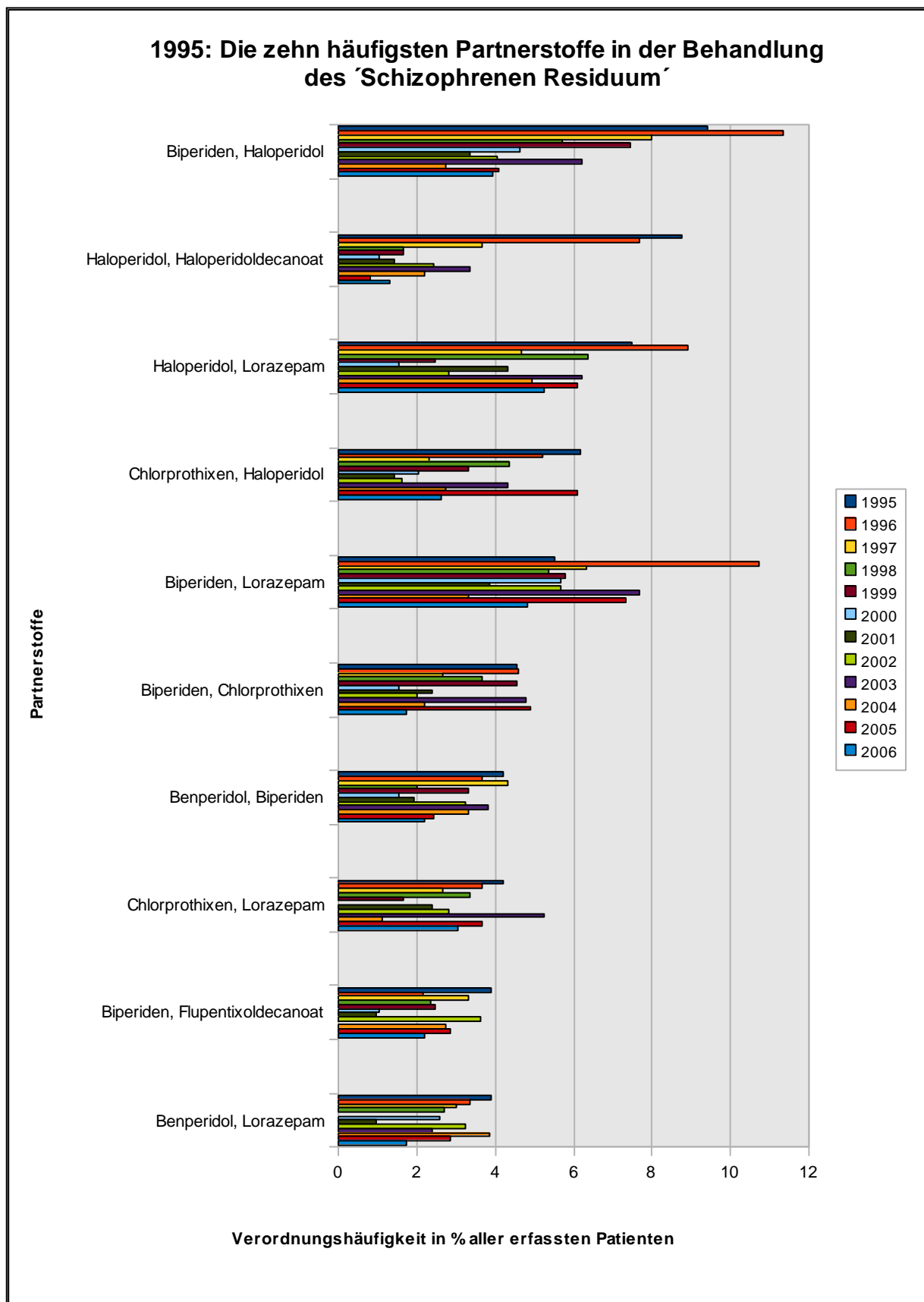
Der COX-Hemmer Acetylsalicylsäure verzeichnet seit dem Jahr 1995 ansteigende Verschreibungszahlen. Während im Jahr 1995 10% der 295.6-Patienten Acetylsalicylsäure bekamen, wurden im Jahr 2006 16% der F20.5-Patienten mit diesem Medikament behandelt.

Außerdem kamen im Jahr 1995 in der Therapie des 'Schizophrenen Residuum' folgende Internistika häufig zum Einsatz: Dies sind das Herzglykosid Digitoxin, der Kalziumkanalblocker Nifedipin, der Sulfonylharnstoff Glibenclamid, der  $\beta$ -Blocker Propranolol und das Expektorantium Acetylcystein. Diese Medikamente weisen über den erfassten Zeitraum allesamt abnehmende Verordnungshäufigkeiten auf.

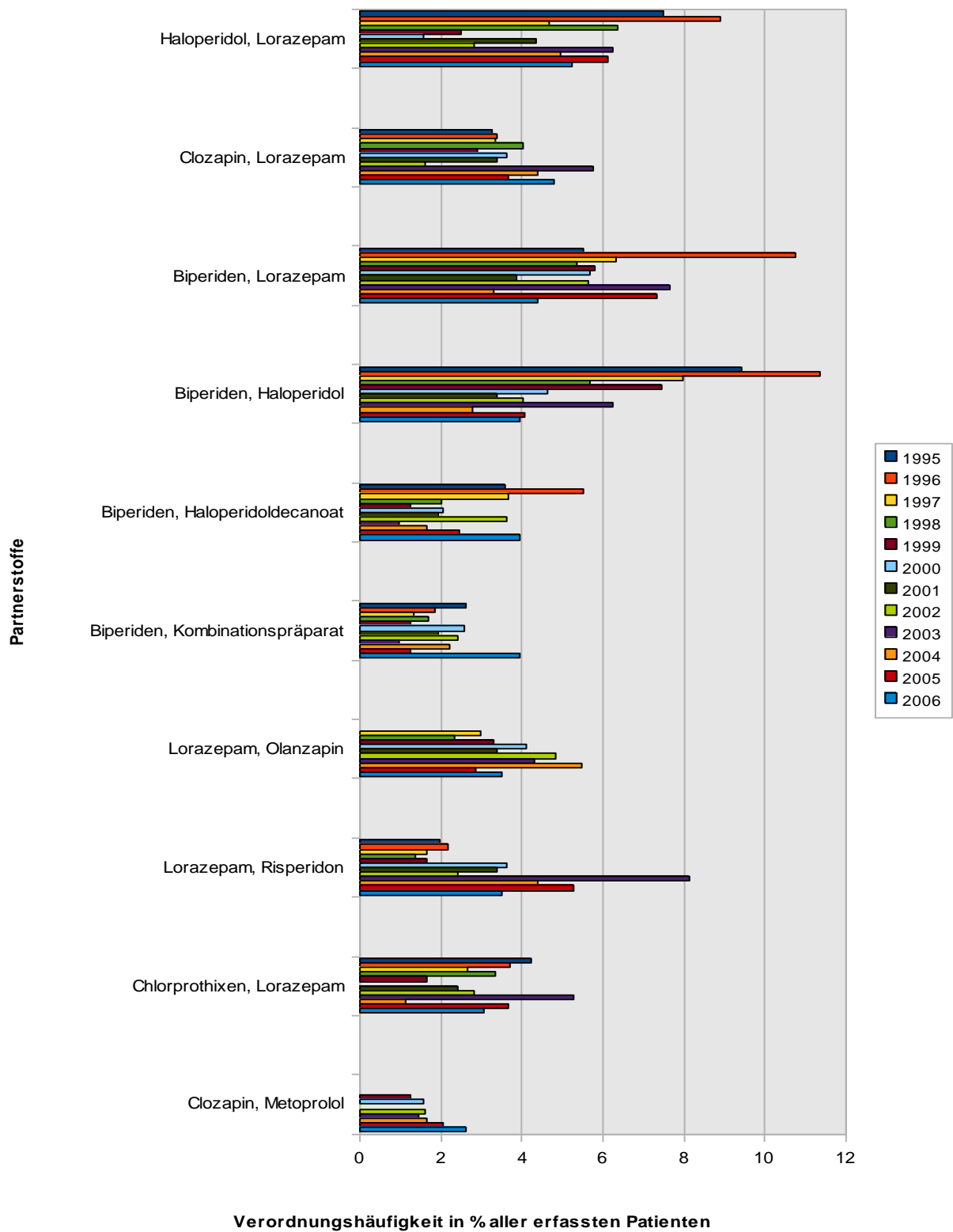
Im Vergleich dazu sind im Jahr 2006 mit dem Schleifendiuretikum Furosemid und dem  $\beta$ -Blocker Bisoprolol nur noch zwei Medikamente, die das kardiovaskuläre System unterstützen, unter den zehn häufigsten Internistika vertreten. Außerdem zählt weiterhin ein Antidiabetikum, nämlich das Biguanid Metformin zu den häufigsten Internistika. Verglichen mit dem Jahr 1995, fällt auf, dass im Jahr 2006 die beiden PPI Omeprazol und Esomeprazol zum Schutz der Magenschleimhaut über stark ansteigende Verschreibungszahlen verfügen.

Im Jahr 2006 erhielten 16% bzw. 7% der F20.5-Patienten Omeprazol bzw. Esomeprazol. Desweiteren ist der Xanthinoxidase-Hemmer Allopurinol im Jahr 2006 unter den zehn häufigsten Internistika vorzufinden.

### 3.7.2.2.5 Partnerstoffe



## 2006: Die zehn häufigsten Partnerstoffe in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum'



Beim Vergleich der zehn häufigsten Medikamentenkombinationen aus den Jahren 1995 und 2006 finden sich vier Überschneidungen. Diese sind Biperiden und Haloperidol, Haloperidol und Lorazepam, Biperiden und Lorazepam, Chlorprothixen und Lorazepam.

Die häufigste Kombination, Biperiden und Haloperidol, wurde im Jahr 1995 fast 10% der 295.6-Patienten verordnet. In den Folgejahren gingen die Verschreibungszahlen dieser Partnerstoffe zurück, so dass sie im Jahr 2006 nur noch zur Behandlung von 4% der F20.5-Patienten eingesetzt wurden.

Die Verordnungshäufigkeit von Haloperidol und Lorazepam sank von 8% der 295.6-Patienten im Jahr 1995 auf unter 2% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' im Jahr 2000, um anschließend wieder auf ca. 5% der F20.5-Patienten im Jahr 2006 anzusteigen. Somit ist diese Medikamentenkombination an erster Stelle der Verordnungshäufigkeit im Jahr 2006 anzutreffen.

Die Partnerstoffe Biperiden und Lorazepam wurden in den Jahren 1995 und 2006 jeweils ca. 5% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' verabreicht, wobei über den Zeitraum gesehen Schwankungen der Verordnungszahlen festzustellen sind.

Chlorprothixen und Lorazepam wurden in den beiden erfassten Jahren jeweils ca. 4% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' verschrieben.

Neben genannten Übereinstimmungen, befinden sich im Jahr 1995 folgende Partnerstoffe unter den zehn häufigsten: Haloperidol und Haloperidoldecanoat, Chlorprothixen und Haloperidol, Biperiden und Chlorprothixen, Benperidol und Biperiden, Biperiden und Flupentixoldecanoat, Benperidol und Lorazepam.

Mit Haloperidol und Haloperidoldecanoat wurden im Jahr 1995 9% des erfassten Patientenkollektivs mit 'Schizophrenem Residuum' behandelt. Daraufhin ging dieser Wert stark zurück, so dass für das Jahr 2006 Verordnungszahlen von nur noch 1% der F20.5-Patienten dokumentiert sind. In der Behandlung von 6% der 295.6-Patienten kamen im Jahr 1995 Chlorprothixen und Haloperidol zum Einsatz. Die Verschreibungshäufigkeit dieser

Partnerstoffe belief sich - trotz zwischenzeitlicher Schwankungen - im Jahr 2006 nur noch auf 2% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum'.

Die Kombinationen Biperiden und Chlorprothixen, Benperidol und Biperiden, Biperiden und Flupentixoldecanoat, Benperidol und Lorazepam wurden im Jahr 1995 jeweils 4% der 295.6-Patienten, im Jahr 2006 je 2% der F20.5-Patienten verschrieben.

Zu den häufigsten Medikamentenkombinationen im Jahr 2006 gehören ferner Clozapin und Lorazepam, Biperiden und Haloperidoldecanoat, Biperiden und Kombinationspräparat, Lorazepam und Olanzapin, Lorazepam und Risperidon, Clozapin und Metoprolol.

Clozapin und Lorazepam verfügen über ansteigende Verschreibungszahlen, die von 3% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' im Jahr 1995 auf 5% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' im Jahr 2006 zugenommen haben.

In den Jahren 1995 und 2006 erhielten jeweils 4% der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' die Partnerstoffe Biperiden und Haloperidoldecanoat, über den Gesamtzeitraum gesehen sind die Verschreibungszahlen jedoch deutlich geringer.

Biperiden und Kombinationspräparat wurden im Jahr 2006 4% der F20.5-Patienten verabreicht, was einen merklichen Zuwachs im Vergleich zu den Vorjahren darstellt.

Mit den Kombinationen Lorazepam und Olanzapin, Lorazepam und Risperidon wurden im Jahr 2006 je 3,5% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum' therapiert. Dieser Wert ist das Resultat von – über den Erfassungszeitraum gesehen - zunächst ansteigender, dann aber rückläufiger Verordnungshäufigkeiten.

Clozapin und Metoprolol bekamen im erfassten Zeitraum ca. 2% der erfassten Patienten mit 'Schizophrenem Residuum'.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Anstieg der Medikamentenzahl**

Die Behandlungsleitlinie 'Schizophrenie' der DGPPN empfiehlt generell eine antipsychotische Monotherapie aufgrund ihrer besseren Steuerbarkeit und der fehlenden medikamentösen Interaktionen anzustreben. Trotz dieser Empfehlung der DGPPN ergaben obige Auswertungen der AGATE-Datenbanken, dass im klinischen Alltag nur die Hälfte der Medikamentenverordnungen auf die Gruppe der NL entfällt. Dennoch wurden mehr als 95% des schizophrenen Patientenkollektivs mit NL therapiert. Folglich spielen in der klinischen Praxis weitere Medikamentengruppen eine erhebliche Rolle in der Behandlung der Schizophrenie. Deshalb nimmt die Anzahl an Medikamenten, die pro Patient zum Einsatz kommen, ständig zu.

Da dieser Anstieg der Pro-Kopf-Medikation eine gravierende Belastung für die Magenschleimhaut darstellt, nahmen über den Zeitraum von 1995 bis 2006 die Verschreibungszahlen des PPI Omeprazol bzw. dessen Abkömmling Esomeprazol stark zu. Im Jahr 1995 war bei allen vier erfassten Schizophrenieformen kein PPI unter den zehn häufigsten Internistika zu finden. Analog zum Anstieg der verordneten Medikamente, nahmen auch die Verordnungszahlen der PPI deutlich zu, so dass im Jahr 2006 Omeprazol bei den untersuchten Schizophrenieformen jeweils zu den drei häufigsten Internistika zählte. Desweiteren war in der Behandlung sowohl der 'Paranoiden' und 'Hebephrenen Schizophrenie' als auch des 'Schizophrenen Residuums' Esomeprazol unter den zehn häufigsten Internistika anzutreffen. Dies stellt zunächst einen Widerspruch zu der – wie im Ergebnisteil dargestellten - höchsten Pro-Kopf-Medikation bei der 'Katatonen Schizophrenie' dar, was sich jedoch durch die sehr kleinen Zahlen an Patienten mit 'Katatoner Schizophrenie' und die dadurch bedingte eingeschränkte Aussagekraft gewisser Grafiken erklären lässt. Insgesamt gesehen erhielten - unabhängig von der jeweiligen Schizophrenieform - 20% bis 25% der erfassten Patienten eine Komedikation mit PPI.

Desweiteren zählte das Schleimhautprotektivum Pirenzepin im Jahr 2006 zu den zehn häufigsten Internistika in der Behandlung der 'Paranoiden' und 'Katatonen Schizophrenie'.

Diese Maßnahme zur Bekämpfung der Nebenwirkungen der Polymedikation selbst leistet wiederum einen Beitrag zu den ansteigenden Verordnungszahlen von Pharmaka im Allgemeinen. Überdies ist die Zunahme der pro Patient verschriebenen Medikamente durch antipsychotische Kombinationstherapie bei unzureichender Wirkung der antipsychotischen Monotherapie und durch Augmentationsbehandlung bei NL-Therapie zu erklären. Im Anschluss werden verschiedene Medikamentengruppen, die oftmals zur Augmentation von NL bzw. zur Behandlung von NL-Nebenwirkungen eingesetzt werden, dargelegt (Gaebel und Falkai 2006).

#### **4.1.1 Antiparkinsonmittel**

EPMS wie Frühdyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie und Spätdyskinesien bzw. tardive Dyskinesien werden v.a. mit der Verwendung von hochpotenten konventionellen NL in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen sind Folge der antidopaminergen Wirkung von NL, woraus eine erhöhte cholinerge Aktivität resultiert. Deshalb wird für Frühdyskinesien und NL-induziertes Parkinsonoid die Behandlung mit einem Anticholinergikum, wie z.B. Biperiden empfohlen. Zur Therapie der Akathisie besteht die Möglichkeit BZD oder zentral wirksame  $\beta$ -Blocker wie Propranolol oder ein Anticholinergikum einzusetzen. Liegt bereits eine Spätdyskinesie vor, gilt es die Dosis des NL zu reduzieren und langfristig gesehen eine Umstellung auf ein neueres NL vorzunehmen, wobei eine Behandlung mit Clozapin am ehesten zu einer Besserung der tardiven Dyskinesie führt (Gaebel und Falkai 2006, Glazer 2000).

Dem Ergebnisteil ist zu entnehmen, dass die Verordnungszahlen von konventionellen NL rückläufig sind und dafür neuere NL häufiger verschrieben werden. Die Verschreibungshäufigkeit von Biperiden zeigte im Zeitraum von 1995 bis 2006 zwar



ebenfalls leicht sinkende Werte, nichtsdestotrotz zählt Biperiden weiterhin zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Daraus stellt sich die Frage inwieweit auch neuere NL zur Entstehung von EPMS beitragen.

Als Index für die Häufigkeit von EPMS kann zunächst der Gebrauch von APM wie Biperiden herangezogen werden. Leucht et al. untersuchten diesen Zusammenhang für die neueren NL Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Sertindol im Vergleich zu Haloperidol einerseits und Placebo andererseits. Als Ergebnis dieser Studie ist festzuhalten, dass die Einnahme dieser neueren NL einen selteneren Gebrauch von Biperiden zur Folge hat als eine Therapie mit Haloperidol. Darüber hinaus zeigte sich, dass das mit neueren NL behandelte Patientenkollektiv nicht mehr EPMS entwickelte als eine Placebo-Vergleichsgruppe. Zu dieser Studie ist jedoch anzumerken, dass sich die genannten neueren NL nicht als homogene Gruppe präsentierten. Das EPMS-Profil von Risperidon schien etwas unvoreilhafter als das der anderen neueren NL zu sein (Leucht et al. 1999), was die strikte Einteilung der NL als fragwürdig erscheinen lässt.

Die Rate an EPMS-Fällen unter NL-Behandlung kann außerdem an der jährlichen Inzidenz von tardiven Dyskinesien festgemacht werden. Dabei haben Correll et al. herausgefunden, dass Haloperidol im Vergleich zu einigen neueren NL deutlich höhere Inzidenzen aufweist. Bestimmte neuere NL weisen folglich ein deutlich niedrigeres Risiko für tardive Dyskinesien auf als das konventionelle NL Haloperidol, wobei zu berücksichtigen ist, dass relativ hohe Haloperidol-Dosen zum Einsatz kamen (Correll et al. 2004).

Eine Studie in den AGATE-Kliniken ergab jedoch, dass neuere und konventionelle NL bezüglich ihrer jeweiligen EPMS-Rate nicht als homogene Gruppe betrachtet werden können. Hierzu wurden die Prozentwerte einer Anticholinergika-Komedikation bei einer antipsychotischen Monotherapie herangezogen. Dabei ergaben sich für die „Gruppe“ der konventionellen NL zwei Extreme. Während bei einer Therapie mit Perazin nur 8% der Patienten zusätzlich Anticholinergika erhielten, bekamen 63% der mit Benperidol

behandelten Patienten eine anticholinerge Begleitmedikation. Wie von Leucht et al. bereits beschrieben, ist das neuere NL Risperidon auch hier durch hohe Verordnungszahlen von Biperiden, das 19% der mit Risperidon therapierten Patienten erhielten, aufgefallen. Clozapin hingegen machte nur bei 2% der Patienten eine anticholinerge Zusatzmedikation erforderlich. Die EPMS-Rate für das konventionelle NL Perazin war signifikant niedriger als die für das neuere NL Risperidon. Desweiteren zeigten die neueren NL Sertindol, Amisulprid und Zotepin keine relevanten Unterschiede zu konventionellen Substanzen. Deshalb empfiehlt es sich die NL - zur Abschätzung ihrer EPMS-Rate - nicht in neuere und konventionelle NL einzuteilen, sondern nach ihrer number needed to harm (NNH) im Vergleich zu Clozapin zu klassifizieren (Fischer-Barnicol et al. 2008).

Außerdem kann man seinen Fokus auf die Therapieabbruchrate unter NL-Therapie richten, um auf diese Weise etwaige EPMS-Nebenwirkungen zu betrachten. Dabei finden obige Quellen durch eine Studie des National Institute of Mental Health ebenfalls Bestätigung. Diese besagt, dass neuere NL auch keinen Therapieabbruch verhindern könnten: Lieberman et al. verglichen den Therapieerfolg der neuen NL Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon mit dem konventionellen NL Perphenazin. Dabei war Perphenazin den neueren Vergleichssubstanzen in Bezug auf die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen nicht unterlegen, wobei in der Perphenazin-Gruppe etwas mehr Patienten aus diesem Grund die Therapie beendeten. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Patienten mit EPMS-Anamnese neuere NL erhielten (Lieberman et al. 2005).

Die oben zitierte Studienlage spiegelt sich in den AGATE-Datenbanken wider. In der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie' sank der Anteil der Verschreibungen von Biperiden im Zeitraum von 1995 bis 2006 kontinuierlich. Während im Jahr 1995 noch 28% der erfassten Patienten mit Biperiden therapiert wurden, bekamen im Jahr 2006 nur noch 19% des untersuchten Patientenkollektivs dieses Anticholinergikum. Als Grund für den Rückgang der ursächlichen EPMS kann eine Veränderung der NL-Verordnungen ausgemacht werden.

Die Verschreibungshäufigkeit von Haloperidol, das laut Fischer-Barnicol et al. in 31% der Fälle mit einer Anticholinergika-Verschreibung einhergeht (Fischer-Barnicol et al. 2008), ging von 18% im Jahr 1995 auf 9% aller verordneten NL im Jahr 2006 zurück. Im Gegensatz dazu etablierten sich Olanzapin und Quetiapin bei einem Verordnungsanteil von 10% bzw. 8% aller verordneten NL. Diese beiden NL sind gemäß den Untersuchungen von Fischer-Barnicol et al. nur in sehr geringem Umfang mit Anticholinergika-Verschreibungen assoziiert (Fischer-Barnicol et al. 2008).

Bei der 'Hebephrenen Schizophrenie' nehmen die Biperiden-Verordnungen von 25% der erfassten Patienten im Jahr 1995 zunächst deutlich ab, um im Jahr 1999 wieder bei 22% zu liegen. Daraufhin fallen die Verschreibungszahlen unverzüglich ab. Im Jahr 2006 wurde Biperiden dann wieder 23% aller erfassten Patienten verabreicht, was eine Steigerung von mehr als 5%, verglichen mit den Vorjahren, darstellt. Der Rückgang der Biperiden-Verordnungen seit 1995 ist durch die abnehmende Verschreibungshäufigkeit von Haloperidol zu erklären. Der darauffolgende Biperiden-Anstieg im Jahr 1999 liegt an den sinkenden Verordnungszahlen von Clozapin und Olanzapin bei gleichzeitigem Wiederanstieg von Haloperidol. Für das erneute Ansteigen von Biperiden im Jahr 2006 lässt sich aus den graphischen Darstellungen im Ergebnisteil kein Anhaltspunkt ermitteln. Ich vermute, dass Biperiden im Rahmen der allgemeinen Zunahme an Medikamenten auch verstärkt prophylaktisch eingesetzt wird, da bezüglich des EPMS-Spektrum der einzelnen NL wohl bei vielen Behandlern große Verwirrung herrscht.

Die Biperiden-Verschreibungen in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie' weisen extreme Schwankungen auf. Während im Jahr 1995 fast 30% der erfassten Patienten Biperiden erhielten, betrug dieser Wert im Jahr 1999 nur 8%, im Jahr 2003 dagegen 35%, um im Jahr 2004 wiederum auf 5% der erfassten Patienten abzusinken. Dies ist zum Einen wohl durch die geringe Anzahl an erfassten Patienten begründet, zum Anderen liegen die beiden Minima der Grafik zu den Haloperidol-Verschreibungen in den Jahren 1999 und 2004.

Außerdem wurde im Jahr 2004 Benperidol, das laut Fischer-Barnicol et al. in 63% der Fälle eine Anticholinergika-Verschreibung nach sich zieht (Fischer-Barnicol et al. 2008), in den AGATE-Kliniken nicht verordnet, was unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen zu werten ist.

In der Therapie des 'Schizophrenen Residuums' sind die Biperiden-Verschreibungszahlen ebenso mit Schwankungen versehen. Im Jahr 1995 erhielten 20% der erfassten Patienten Biperiden, in den Jahren 1996 und 1997 sogar 28%. Diese Zunahme an Biperiden-Verordnungen ist für mich in Anbetracht der stark sinkenden Haloperidol- und Haloperidoldecanoat-Verschreibungen nicht nachvollziehbar. In den Folgejahren beträgt der Anteil an Biperiden-Verschreibungen ca. 20% der erfassten Patienten, wobei anzumerken ist, dass im Jahr 2004 nur 14% der erfassten Patienten Biperiden erhielten. Dieser Rückgang im Jahr 2004 ist wohl auf den Einbruch der Risperidon-Verordnungen zurückzuführen, das laut Fischer-Barnicol et al. bei etwa einem Fünftel der Patienten eine Anticholinergika-Verschreibung erforderlich macht.

Was obige Studien jedoch nicht berücksichtigen konnten, ist, dass Patienten mit Schizophrenie auch ohne neuroleptische Behandlung ein - wenn auch geringes - altersabhängiges, höheres Risiko für die Entwicklung von spontanen Spätdyskinesien aufweisen. Diese lassen sich nur schwer von NL-induzierten tardiven Dyskinesien differenzieren (Fenton 2000).

Zusammenfassend können nicht nur konventionelle NL als Verursacher von EPMS gesehen werden. Wie insbesondere Fischer-Barnicol et al. zeigten, verfügt jedes NL über ein spezifisches Risiko EPMS hervorzurufen, wobei dieses für die meisten neueren NL niedriger ist als für konventionelle NL. Somit muss die althergebrachte Einteilung der NL in Typika und Atypika als überholt angesehen werden. Vielmehr würde es den Kern der Sache treffen jedes NL zunächst als eigenständige Substanz mit spezifischem Wirk- und

Nebenwirkungsspektrum zu klassifizieren, um dann Gruppen von Substanzen mit ähnlichen Eigenschaften bilden zu können.

In der Therapieentscheidung sollte zudem mit berücksichtigt werden, dass im subjektiven Vergleich bei Schizophrenie-Patienten neuere NL besser abschneiden als konventionelle NL (Karow et al. 2006).

#### **4.1.2 Antidiabetika**

##### **4.1.2.1 Ansteigende Verschreibungszahlen von Antidiabetika**

Den Ausführungen im Ergebnisteil ist zu entnehmen, dass der Diabetesmedikation im Zeitraum von 1995 bis 2006 ein zunehmend größer werdender Stellenwert zukommt, was die Frage aufwirft, inwiefern die Schizophrenie mit der Entwicklung eines behandlungsbedürftigen Diabetes mellitus in Zusammenhang steht.

Zunächst ist festzuhalten, dass bei psychiatrischen Patienten die Prävalenz metabolischer Risikofaktoren wie Adipositas, Hyperglykämie, Dyslipidämie, Nikotinabusus und Bluthochdruck erhöht ist. Als Ursachen der erhöhten Prävalenz kommen sowohl nicht-krankheitsbezogene Faktoren wie Armut und mangelnder Zugang zu medizinischer Versorgung als auch metabolische Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von antipsychotisch wirksamen Medikamenten in Zusammenhang stehen, in Frage (Newcomer 2007).

Dabei ist zu beachten, dass die beiden NL Clozapin und Olanzapin mit dem größten metabolischen Risiko behaftet sind (Allison et al. 1999, Consensus Development Conference 2004), was auch im Tierversuch bestätigt werden konnte (Houseknecht et al. 2007). Die Zunahme des Körpergewichts ist als erster Schritt zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms anzusehen. Während Clozapin und Olanzapin das größte Risiko hierfür bergen, sind die übrigen neueren NL wie Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon und Aripiprazol allenfalls mit moderatem Risiko verbunden (Newcomer 2007). So sind z.B. nach einem Jahr Clozapin-

Therapie Gewichtszunahmen von über 10% bei mehr als der Hälfte des untersuchten Patientenkollektivs belegt (Bustillo et al. 1996). Da diese Studie das Ausgangsgewicht der erfassten Patienten nicht berücksichtigt, soll an dieser Stelle noch die Studie von Henderson anführt werden, der ein Kollektiv ausschließlich nicht adipöser Patienten untersuchte. Nach Behandlung dieser Patienten mit Olanzapin oder Clozapin, stieg deren Risiko für eine Insulin-Resistenz ebenfalls signifikant an (Henderson et al. 2005).

Die nächste Risikostufe für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms stellt eine Erhöhung der Nüchternblutglucose dar, ohne dass jedoch ein manifester Diabetes mellitus diagnostiziert werden kann. Das größte Risiko hierfür besteht ebenfalls bei einer Therapie mit Clozapin oder Olanzapin. Unter Clozapin- bzw. Olanzapin-Behandlung besteht bei 21% bzw. 15% der Patienten eine Erhöhung der Nüchternblutglucose (Lindenmayer et al. 2003).

Als logische Konsequenz der beschriebenen metabolischen Risikofaktoren, ist die höchste Diabetes-Inzidenz für Clozapin und Olanzapin dokumentiert (Citrome et al. 2004). Dies kann durch eine populationsbasierte Studie von Koro et al. veranschaulicht werden: Bei einer Therapie mit Olanzapin konnte ein 6fach, mit Risperidon ein 2fach und mit konventionellen Antipsychotika ein 1,4fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ausgemacht werden (Koro et al. 2002).

Die Betrachtung der Inzidenz hat gegenüber der Prävalenz den Vorteil, dass diejenigen Patienten herausgefiltert werden, die bereits vor der Behandlung mit NL diabetische Stoffwechsellagen aufwiesen. Dennoch ist die Prävalenz von Diabetes mellitus unter Patienten, die Clozapin oder Olanzapin einnehmen, am höchsten. Außerdem ist die Prävalenz für Quetiapin erhöht, für Risperidon jedoch nicht (Newcomer et al. 2002, Sernyak et al. 2002).

Wissend, dass Clozapin und Olanzapin einen starken metabolischen Risikofaktor darstellen, ist jedoch zu berücksichtigen, dass - wie im Ergebnisteil dokumentiert - schizophrene Patienten mehrere Medikamente gleichzeitig erhalten. Eine Komedikation, z.B. mit AD wie

Trizyklika und Mirtazapin oder mit Phasenprophylaktika wie Valproinsäure, kann ebenfalls eine Gewichtszunahme und somit sekundär einen Diabetes mellitus hervorrufen, was man in seine Überlegungen miteinbeziehen sollte (Baymiller et al. 2003). Diese Gefahrenquellen liegen beim psychisch gesunden Menschen nicht vor. Hierfür ist ein Einzelfall dokumentiert: Nach einer Medikamentenverwechslung erhielt ein psychisch Gesunder Olanzapin und entwickelte daraufhin ein metabolisches Syndrom (West und Brasington 2005).

Obwohl die Einnahme von Olanzapin und Clozapin unbestritten zu einem erhöhten Diabetes-Risiko führt, ist der genaue Mechanismus hierfür noch nicht geklärt. Jedoch wird vermutet, dass der Antagonismus bestimmter NL an histaminergen und serotonergen Rezeptoren über eine Zunahme des Körpergewichts zu einer Veränderung der Glukose-Homöostase führt. Desweiteren wirken diese NL antagonistisch an 5-HT(1A)-Rezeptoren, was zum Untergang von pankreatischen  $\beta$ -Zellen und somit zu einer sinkenden Insulin-Menge und Hyperglykämien führt (Wirshing et al. 1998).

Abschließend lässt sich aus allen genannten Quellen herausarbeiten, dass Clozapin und Olanzapin das größte metabolische Risiko mit sich bringen. Dieses Risiko ist in den substanzspezifischen Eigenschaften dieser NL begründet. Deshalb liegen – wie oben ausgeführt - für einzelne Substanzen sowohl der neueren NL als auch der konventionellen NL leicht erhöhte Diabetes-Risiken vor. Dies lässt eine Zuweisung von erhöhten metabolischen Risiken an die gesamte Gruppe der neueren NL als obsolet erscheinen.

Die aktuelle Studienlage lässt sich auch in den AGATE-Datenbanken nachvollziehen: Clozapin zählte in der Therapie sowohl der 'Paranoiden', 'Hebephrenen' und 'Katatonen Schizophrenie' als auch des 'Schizophrenen Residuums' in den Jahren 1995 und 2006 jeweils zu den fünf häufigsten Medikamenten, was im Ergebnisteil graphisch dargestellt ist. Olanzapin gehörte, nachdem es 1996 auf den Markt kam, zu den fünf häufigsten Medikamenten, die im Jahr 2006 zur Behandlung der 'Paranoiden', 'Hebephrenen' und 'Katatonen Schizophrenie' eingesetzt wurden. In der Therapie des 'Schizophrenen

Residuums' ist Olanzapin im Zeitraum von 2000 bis 2006 an sechster Stelle der häufigsten Medikamente anzutreffen. Die Verordnungszahlen von Clozapin weisen leicht rückläufige Werte auf, was jedoch durch die Markteinführung von Olanzapin im Jahr 2006 zu erklären ist. Die minimal gesunkenen Verschreibungszahlen von Clozapin werden also von dem durchschlagenden Erfolg der Markteinführung von Olanzapin mehr als ausgeglichen. Dies hat zur Folge, dass ein höherer Prozentsatz an der Gesamtmedikation des schizophrenen Patientenkollektivs mit starkem metabolischem Risiko behaftet ist. Infolgedessen entwickeln mehr Patienten einen behandlungsbedürftigen Diabetes mellitus, was sich in den ansteigenden Verschreibungszahlen von Diabetesmedikation widerspiegelt.

In der Therapieentscheidung sollten die metabolischen Nebenwirkungen gegen die zu erwartenden therapeutischen Effekte abgewogen werden, um für jeden Patienten die individuell optimale Lösung zu finden. Insgesamt gesehen ist Diabetes mellitus aber als eher seltene Nebenwirkung in der NL-Therapie zu werten (Henderson 2001).

#### **4.1.2.2 Internistische Aspekte der Antidiabetika**

Im untersuchten Zeitraum von 1995 bis 2006 vollzog sich in den AGATE-Kliniken ein Wechsel der Diabetes-Medikation. Während die Verordnungszahlen des Sulfonylharnstoffs Glibenclamid einbrachen, wurde das Biguanid Metformin häufiger verschrieben.

Gefürchtete Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe sind Hypoglykämien, die eine Mortalität von bis zu 10% verursachen. Durch Glibenclamid werden häufiger Hypoglykämien induziert als durch andere Sulfonylharnstoffe wie Gliclazid, Glipizid und Glimepirid. Desweiteren sollen Sulfonylharnstoffe kardiale Kalium-Kanäle beeinflussen, woraus sich eine verminderte Reaktion auf Ischämien ergibt. (Holstein et al. 2009, Rendell 2004)

Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen wird das einzig zugelassene Biguanid Metformin mit einem nur minimalen Risiko für Hypoglykämien in Verbindung gebracht. An gefährlichen Nebenwirkungen sind für Metformin v.a. Laktazidosen beschrieben, die oftmals tödlich



verlaufen. Allerdings haben aktuelle Studien gezeigt, dass von 100.000 mit Metformin behandelten Patienten weniger als einer eine Laktazidose entwickelt. Außerdem kommen leichtere gastrointestinale Nebenwirkungen vor.

Dafür bietet Metformin zahlreiche Vorteile. Als Monotherapie verabreicht ist es imstande den HbA1c-Wert um ca. 1,5% zu senken. Überdies senkt eine Metformin-Behandlung die Mortalität um 36% und das Herzinfarkt-Risiko um 39%. Darüber hinaus besitzt Metformin eine weitere positive Eigenschaft, die es gerade für schizophrene Patienten besonders interessant macht. Es wurde gezeigt, dass dieses Antidiabetikum sowohl bei Diabetes-Patienten als auch bei einem Patientenkollektiv ohne Diabetes zu Gewichtsabnahmen führt (Bodmer et al. 2008, Holman 2007, Miller 2009).

Da - wie oben aufgezeigt - die Therapie mit bestimmten NL, v.a. Clozapin und Olanzapin, zu erheblichen Gewichtszunahmen und infolgedessen einer erhöhten Diabetes-Inzidenz führen kann, entspricht Metformin dem Anforderungsprofil einer antidiabetischen Komedikation für schizophrene Patienten nahezu ideal. Dieser Zusammenhang lässt sich ebenso in den AGATE-Datenbanken beobachten. Im vorausgehenden Punkt wurde der enorme Stellenwert von Clozapin und Olanzapin dargelegt, die jeweils in den AGATE-Kliniken fast ausnahmslos einen der ersten fünf Plätze der am häufigsten verordneten Medikamente belegten. An dieser Stelle soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Verordnungszahlen dieser beiden NL insgesamt gesehen seit 1995 deutlich anstiegen. Aufgrund dieser starken metabolischen Belastung kommt es gehäuft zur Manifestation eines behandlungsbedürftigen Diabetes mellitus. Dies lässt sich im Ergebnisteil anhand des Stellenwerts der Antidiabetika unter allen verabreichten Internistika nachvollziehen. In der Behandlung der 'Paranoiden Schizophrenie' war im Jahr 1995 Glibenclamid an zehnter Stelle, Metformin im Jahr 2006 aber an siebter Position der häufigsten Internistika zu finden. Bei der 'Hebephrenen Schizophrenie' war im Jahr 1995 kein Diabetes-Medikament unter den zehn häufigsten Internistika, im Jahr 2006 nahm Metformin jedoch bereits Rang sieben ein. Mithilfe dieser Beispiele ist einerseits der

zunehmende Stellenwert der Antidiabetika, andererseits der stattgefundenen Präparatewechsel nachzuvollziehen. Eine Abweichung hiervon kann in der Therapie des 'Schizophrenen Residuums' beobachtet werden. Während im Jahr 1995 Glibenclamid noch an siebter Stelle vorzufinden war, belegte Metformin im Jahr 2006 nur noch den neunten Platz. Dies ist in der Verordnungshäufigkeit der NL Clozapin und Olanzapin bei den einzelnen Schizophrenieformen begründet. Bei der 'Paranoiden' und 'Hebephrenen Schizophrenie' war im Jahr 2006 Clozapin jeweils das am häufigsten verschriebene NL und Olanzapin befand sich an Platz zwei bzw. drei der häufigsten NL. In der Behandlung des 'Schizophrenen Residuums' sind Clozapin und Olanzapin im Jahr 2006 jedoch nur an dritter bzw. vierter Stelle der häufigsten NL geführt. Folglich war dieses Patientenkollektiv einer geringeren metabolischen Belastung ausgesetzt, wodurch sich der niedrigere Stellenwert der Antidiabetika in der Therapie des 'Schizophrenen Residuums' erklären lässt.

#### **4.1.3 Antidepressiva**

Dem Ergebnisteil ist zu entnehmen, dass die Medikamentengruppe der AD sowohl zur Therapie der 'Paranoiden' und 'Hebephrenen' Schizophrenie als auch des 'Schizophrenen Residuums' von 1995 bis 2006 zunehmend häufiger eingesetzt wurde. Dies gilt insbesondere für den SSRI Citalopram, der sich im Zeitraum von 2000 bis 2006 für genannte Diagnosen bereits unter den 20 häufigsten Medikamenten befand.

Laut der Behandlungsleitlinie für Schizophrenie werden AD adjuvant zur antipsychotischen Therapie eingesetzt. Man verwendet sie zur Behandlung depressiver Symptome bei der Schizophrenie. Außerdem können sie auch bei residualen Negativsymptomen, Zwangsstörungen und anderen Angststörungen wirksam sein. An dieser Stelle ist anzumerken, dass bei 25% des schizophrenen Patientenkollektivs eine depressive Begleitsymptomatik vorliegt und zudem die Differenzierung zwischen depressiven Symptomen und Negativsymptomen schwierig ist (Gaebel und Falkai 2006).

Die Wirkung von AD auf depressive Symptome ist unbestritten. Desweiteren ist in der Literatur die Besserung depressiver Symptome bei Schizophrenen durch konventionelle NL beschrieben (Abuzzahab und Zimmerman 1982, Dufresne et al. 1993, Krakowski et al. 1997). Zudem wird diskutiert, dass Agonisten an 5-HT(1A)-Rezeptoren depressive Symptome verbessern. Die neueren NL Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon sind entweder direkte oder indirekte Agonisten an 5-HT(1A)-Rezeptoren (Meltzer und Sumiyoshi 2008).

Sowohl für neuere als auch für konventionelle NL gilt jedoch, dass eine neuroleptische Erhaltungstherapie im Vergleich zum Absetzen der NL das Auftreten depressiver Symptome verhindern kann (Wistedt und Palmstierna 1983).

Weitaus umstrittener ist allerdings die Rolle der AD in der Therapie von schizophrenen Negativsymptomen, was in zahlreichen Studien untersucht wurde. Gegenstand der intensiven Forschung waren v.a. SSRIs, die sich verglichen mit klassischen TCA durch bessere Verträglichkeit und geringeres Risiko für pharmakodynamische Interaktionen auszeichnen.

Für den SSRI Fluvoxamin als „add-on“-Therapie bei bestehender NL-Behandlung sind hierzu klar positive Ergebnisse dokumentiert (Silver und Nassar 1992, Silver et al. 2000). Im Vergleich von Fluvoxamin mit dem tetrazyklischen AD Maprotilin als Komedikation in einer Therapie mit konventionellen NL, führt Fluvoxamin zu einer deutlichen Reduktion der Negativsymptome. Für Maprotilin konnte keine Wirkung auf Negativsymptome gezeigt werden (Silver und Shmugliakov 1998). In der Studie von Waehrens und Gerlach konnte für Maprotilin ebenfalls kein Effekt auf Negativsymptome nachgewiesen werden (Waehrens und Gerlach 1980). Für den SSRI Fluoxetin liegen ebenso wie für Fluvoxamin zahlreiche positive Studienergebnisse vor, wobei für dieses AD auch widersprüchliche Quellen zu finden sind. Zunächst wird für eine Fluoxetin-Augmentation eine signifikante klinische Besserung beschrieben (Goff et al. 1990, Goldman und Janecek 1990), wobei hier kritisch anzumerken ist, dass die Fallzahlen dieser Studien sehr klein waren. Überdies untersuchten Goff et al. die

Effekte einer adjuvanten Fluoxetin-Gabe bei einer Therapie mit Depot-NL. Hier konnte für Fluoxetin eine deutlich stärkere Reduktion der Negativsymptome als in der Placebo-Gruppe gezeigt werden. Dabei ist zu erwähnen, dass der Rückgang der Negativsymptome nicht mit der Veränderung von depressiven Symptomen oder EPMS korreliert (Goff et al. 1995). Spina et al. konnten für eine adjuvante Fluoxetin-Therapie, nicht aber in der Placebo-Gruppe, ebenfalls eine signifikante Besserung der Negativsymptomatik zeigen. Darüber hinaus wurde ein leichter Rückgang der depressiven Symptome verzeichnet. Die Positivsymptome blieben unverändert (Spina et al. 1994).

Im Gegensatz dazu konnten Buchanan et al. und Arango et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen Fluoxetin-Augmentation und Placebo bezüglich Positiv-, Negativ- und depressiver Symptomatik feststellen (Arango et al. 2000, Buchanan et al. 1996).

Für weitere SSRIs konnte ebenfalls keine Überlegenheit in Hinblick auf die Therapie von Negativsymptomen gegenüber Placebo demonstriert werden: Dies bestätigten Taiminen et al. für eine adjuvante Therapie mit Citalopram. Allerdings führte dieses AD eine klinische Besserung der Symptome Depression und Angst herbei (Taiminen et al. 1997). Eine adjuvante Sertralin-Behandlung erwies sich als ineffizient (Lee et al. 1998).

Neben den angeführten Hinweisen für die Effizienz der SSRIs Fluvoxamin und Fluoxetin, liegen auch für andere Subgruppen der AD positive Studienergebnisse vor: So konnten Siris et al. beispielsweise für eine Augmentation mit dem TCA Imipramin eine Besserung von Depression und Negativsymptomatik beobachten, obwohl dies nicht Ziel der Studie war (Siris et al. 1991). Mirtazapin führte als Adjuvans zur Behandlung mit Haloperidol einen starken Rückgang der Negativsymptomatik im Vergleich zur Placebo-Gruppe herbei. Zugleich konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich depressiver oder positiver Symptome notiert werden. Daraus lässt sich schließen, dass der positive Effekt von Mirtazapin auf Negativsymptome offensichtlich nicht durch eine Wirkung auf depressive Symptomatik oder EPMS beeinflusst wurde (Berk et al. 2001).

Ohne dass die Wirkung dieser Medikamente abschließend geklärt ist, soll an dieser Stelle auf die beiden großen Gefahren einer adjuvanten AD-Therapie hingewiesen werden: Zunächst sind AD in der Lage eine bereits stattgefundene Besserung positiver Symptomatik oder gar eine partielle Vollremission psychotischer Symptome wieder rückgängig zu machen. Um dieses Risiko niedrig zu halten, dürfen AD beim schizophrenen Patienten niemals als Monotherapie verabreicht werden (Kramer et al. 1989, Prusoff et al. 1979). Außerdem sind mögliche pharmakodynamische und -kinetische Interaktionen zu befürchten. So vermag z.B. eine Kombination aus einem SSRI und einem NL eine Erhöhung der Serumspiegel des NL herbeizuführen, was in der Therapieplanung mit zu berücksichtigen ist (Centorrino et al. 1994, Goff et al. 1991, 1995).

Insgesamt gesehen gibt es nur schwache Beweise für einen relevanten Effekt von AD auf Negativsymptome. Allerdings deuten die klar positiven Ergebnisse mancher Studien darauf hin, dass insbesondere Fluoxetin, Fluvoxamin und Mirtazapin eine wichtige Rolle in der adjuvanten Therapie von Patienten mit Negativsymptomen spielen könnten. Für das in den AGATE-Krankenhäusern häufig eingesetzte AD Citalopram liegt keine Evidenz zur klaren Besserung von Negativsymptomen vor. Da allerdings - wie oben bereits erwähnt - ein Viertel des schizophrenen Patientenkollektivs depressive Symptome aufweist, liegt der Anstieg der Citalopram-Verschreibungen wohl in der erhöhten Sensibilität der behandelnden Ärzte für diesen Teilaspekt der schizophrenen Erkrankung begründet. Über den Einsatz von AD sollte der behandelnde Arzt jedoch für jeden Patienten individuell entscheiden.

Falls eine Augmentation mit AD nicht zum Erfolg führt, steht als weitere Therapieoption eine Kombination mit einem AEP zur Verfügung (Gaebel und Falkai 2006).

#### **4.1.4 Antiepileptika**

Zur Medikamentengruppe der AEP liefern die Grafiken im Ergebnisteil zwei verschiedene Resultate: Erstens erhielt über den erfassten Zeitraum ein ansteigender Prozentsatz des untersuchten Patientenkollektivs AEP als Begleitmedikation. Zweitens fand von 1995 bis 2006 ein Wechsel der Präparate in der antikonvulsiven Medikation statt. Im Zeitraum von 1995 bis 1999 befand sich bei allen vier erfassten Schizophrenieformen Carbamazepin unter den 20 häufigsten Medikamenten. Bei der 'Hebephrenen Schizophrenie' zählte in dieser Zeitspanne zusätzlich noch Lithiumcarbonat zu den 20 häufigsten Medikamenten. Diese beiden AEP wurden bei allen vier erfassten Schizophrenieformen im Zeitraum von 2000 bis 2006 von Valproinsäure aus der Gruppe der 20 häufigsten Medikamente verdrängt. Zudem belegte Valproinsäure bei der 'Paranoiden', 'Hebephrenen' und 'Katatonen' Schizophrenie jeweils einen höheren Rang als Carbamazepin im Vergleichszeitraum.

Auch in einer von Citrome et al. zwischen 1994 und 1998 durchgeführten Studie hat sich die zunehmende Dominanz von Valproinsäure unter den AEP in der Therapie der Schizophrenie herauskristallisiert. Allerdings löste in dieser Studie Valproinsäure Lithium als häufigstes AEP ab (Citrome et al. 2000), wohingegen in den AGATE-Kliniken Carbamazepin von den ansteigenden Valproinsäure-Verschreibungen zurückgedrängt wurde.

Dieser Medikamentenwechsel liegt wohl im Nebenwirkungsspektrum der Substanzen Lithium, Carbamazepin und Valproinsäure begründet. Lithium weist v.a. UAW auf GIT, Nervensystem, Schilddrüse und Nieren auf. Dabei kommt es insbesondere zu feinschlägigem Tremor, der durch  $\beta$ -Blocker, z.B. Propranolol beseitigt werden kann. Die Verordnungszahlen von  $\beta$ -Blockern gingen – wie dem Ergebnisteil zu entnehmen ist – seit 1995 zurück. Damit leistet die Abnahme der Lithium-Verschreibung einen – wenn auch kleinen – Beitrag zu den rückläufigen Verordnungshäufigkeiten von  $\beta$ -Blockern. Überdies entwickeln 10% der mit Lithium behandelten Patienten eine euthyreote Struma. Dieses Krankheitsbild kann die Substitution mit Schilddrüsenhormonen notwendig machen. Mit den sinkenden

Verschreibungszahlen von Lithium gingen in den AGATE-Krankenhäusern auch die Verordnungen von Levothyroxin zurück. Eine weitere Nebenwirkung von Lithium liegt in der Gefahr starker Gewichtszunahmen, was in Kombination mit dem oben erwähnten erhöhten metabolischen Risiko einiger NL oftmals eine Medikamentenumstellung auf Carbamazepin erforderlich macht (Forth et al. 2001).

Als UAWs von Carbamazepin sind v.a. in der initialen Phase ZNS-Störungen zu nennen. Außerdem kommt es gehäuft zu Hauterscheinungen. Arrhythmien können verstärkt werden, weshalb sie eine absolute Kontraindikation für den Einsatz von Carbamazepin darstellen. Selten treten Agranulozytosen auf, weshalb Carbamazepin nie mit Clozapin, was ebenfalls Agranulozytosen verursachen kann, kombiniert werden darf. Dieser Therapieeinschränkung ist jedoch kein allzu großer Stellenwert beizumessen, da in den AGATE-Datenbanken die Clozapin-Verordnungen bei allen vier erfassten Schizophrenieformen über den Zeitraum von 1995 bis 2006 bei stark sinkenden Verschreibungszahlen von Carbamazepin leicht rückläufig sind. Bei Valproinsäure ist neben leichteren Nebenwirkungen wie Tremor und Übelkeit v.a. seine teratogene Wirkung zu nennen (Forth et al. 2001).

Die DGPPN gibt in ihrer Behandlungsleitlinie Schizophrenie als Therapiefeld von Carbamazepin und Valproinsäure v.a. schizophrene Patienten mit impulsivem oder fremdaggressivem Verhalten sowie affektiven Symptomen an. Der Einsatz von Valproinsäure kann bei gleichzeitig vorliegendem epileptischem Anfallsleiden sinnvoll sein (Gaebel und Falkai 2006).

Da AD, v.a. TCA in hohen Dosen und NL, insbesondere Phenothiazine und Thioxanthene, die allesamt Pfeiler der Schizophrenietherapie darstellen, die Krampfbereitschaft erhöhen, mag dies einen kleinen Anteil zum vermehrten Gebrauch von Valproinsäure beisteuern (Forth et al. 2001). Von den genannten Medikamentengruppen sind nur die Phenothiazine Levomepromazin und Perazin unter den 20 häufigsten Medikamenten anzutreffen. Dabei sind nur im Zeitraum von 1995 bis 1999 Levomepromazin und Perazin für alle vier erfassten

Schizophrenieformen unter den 20 häufigsten Medikamenten vertreten. In den Jahren 2000 bis 2006 ist bei der 'Paranoiden' und 'Katatonen Schizophrenie' und beim 'Schizophrenen Residuum' sogar nur noch Levomepromazin unter den 20 häufigsten Medikamenten zu finden, das zudem noch um einige Ränge abgerutscht ist. So lag dieses NL z.B. in der Behandlung der 'Katatonen Schizophrenie' von 1995 bis 1999 an fünfter Stelle, im Zeitraum von 2000 bis 2006 jedoch nur noch an Position 14 der häufigsten Medikamente. Da sich diese Entwicklung entgegengesetzt zum Anstieg der AEP verhält, sind genannte Medikamente als Ursache der zunehmenden Valproinsäure-Verschreibungen zu vernachlässigen.

Desweiteren sind bei behandlungsresistenten Schizophrenien für eine Komedikation mit AEP wie Carbamazepin oder Valproinsäure positive Einflüsse auf den Therapieerfolg beschrieben (Morinigo et al. 1989, Simhandl et al. 1996).

Oben wurde bereits angerissen, dass AEP ein Stellenwert in der Behandlung von Negativsymptomen zugeschrieben wird. Bereits in den 80er Jahren wurden molekularbiologische Mechanismen entdeckt, die man hierfür verantwortlich machte. Gold et al. vermuteten, dass Carbamazepin sich wie ein Vasopressin-Agonist verhält (Gold et al. 1983), wobei für Vasopressin eine signifikante Verbesserung von Negativsymptomen gezeigt werden konnte (Brambilla et al. 1988). Außerdem inhibiert Carbamazepin durch seinen inhibitorischen Effekt auf die Ca-aktivierte Proteinkinase das Ca-Calmodulin-System (De Lorenzo 1983). Deshalb könnte Carbamazepin denselben positiven Einfluss auf Negativsymptome wie Butylpiperidine durch Ca-Kanal-Hemmung haben (Feinberg et al. 1988, Gould et al. 1983). Neben genannten Erklärungsversuchen wurden viele weitere unternommen, um eine positive Wirkung von Carbamazepin auf Negativsymptome zu beweisen. All diese Versuche stellen jedoch lediglich Vermutungen, keinesfalls aber Beweise dar. Leucht et al. konnten nur schwache Hinweise für eine Verbesserung der schizophrenen Gesamtsymptomatik finden (Leucht et al. 2002). Die Studie von Nachshoni et al. ist an dieser Stelle besonders hervorzuheben, da sie ein Patientenkollektiv mit schizophrener



Residualsymptomatik mit vorwiegender Negativsymptomatik betrachtet. Hier konnte bei einer Therapie mit konventionellen NL und Carbamazepin kein signifikant positiver Effekt auf Negativsymptome gezeigt werden (Nachshoni et al. 1994).

Die Wirksamkeit von einer Valproinsäure-Komedikation im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe bzw. alleinigen NL-Medikation wurde in einer von Basan et al. veröffentlichten Metaanalyse unter die Lupe genommen (Basan et al. 2004). Dabei wurden fünf Studien aus den Jahren 1987 bis 2003 verglichen. Allein die Studie von Wassef et al. konnte leicht positive Effekte auf Negativsymptome ausmachen, was jedoch nicht signifikant ist (Wassef et al. 2000). In den anderen vier Studien konnte kein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe gezeigt werden. Casey et al. haben in der Valproinsäure-Gruppe überdies ein schnelleres Ansprechen als in der Vergleichsgruppe festgestellt (Casey et al. 2003). Diese Metaanalyse zu Valproinsäure konnte keine Anhaltspunkte für den generellen Einsatz von Valproinsäure finden. Dieses Resultat bestätigt die Ergebnisse von Citrome et al., die im Jahr 2000 erschienen (Citrome et al. 2000).

Zu den AEP zählt neben - den schon betrachteten - Carbamazepin und Valproinsäure auch Lithium, das als Komedikation in der Schizophrenie-Behandlung von Patienten mit stark affektiven Symptomen schwach positive Ergebnisse erzielen konnte. Allerdings ist die Therapieabbruchrate unter Lithium-Augmentation signifikant erhöht. Als Ergebnis dieser Metaanalyse von Leucht et al. ist festzuhalten, dass es zwar Aspekte gibt, die für Lithium sprechen, aber keine stimmigen Gesamtergebnisse gefunden werden konnten (Leucht et al. 2004).

Dem Ergebnisteil ist zu entnehmen, dass in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuum', was eine chronische Form der Schizophrenie darstellt, die insbesondere durch anhaltende Negativsymptomatik gekennzeichnet ist, bereits im Zeitraum von 1995 bis 1999 Carbamazepin an siebter Stelle der häufigsten Medikamente lag. In den Jahren 2000 bis 2006 wurde dieses AEP durch Valproinsäure abgelöst, das nun an achter Position der häufigsten

Medikamente zu finden ist. Diese Ergebnisse zeigen, dass AEP im klinischen Alltag der AGATE-Kliniken einen kontinuierlich wichtigen Baustein in der Therapie des 'Schizophrenen Residuums' darstellen. Dies spricht dafür, dass sich der Einsatz von AEP im klinischen Alltag bewährt hat.

Abschließend ist zum „off-label“-Gebrauch von Lithium und AEP in der Schizophrenie-Therapie zu sagen, dass es keinen klaren Beweis für deren Effizienz gibt und momentan die Forschung hinter der klinischen Praxis hinkt (Citrome et al. 2000, Möller 2004). Citrome et al. leugnen jedoch nicht, dass der einzelne Patient von einer Komedikation mit AEP profitieren könne, was jedoch stets individuell abgewogen werden müsse (Citrome 2009).

#### **4.1.5 Benzodiazepine**

BZD nehmen in den AGATE-Kliniken eine bedeutende Rolle in der Schizophrenietherapie ein. Dabei ist insbesondere Lorazepam als Vertreter der BZD zu nennen. Über den erfassten Zeitraum von 1995 bis 2006 stieg die Bedeutung dieses Medikamentes weiter an. Während sich Lorazepam im Jahr 1995 nur unter den fünf häufigsten Medikamenten befand, stellte es im Zeitraum von 2000 bis 2006 wie auch im Jahr 2006 das häufigste Medikament in der Behandlung sowohl der 'Paranoiden' und 'Katatonen Schizophrenie' als auch des 'Schizophrenen Residuums' dar. Dabei wurde es im Jahr 2006 jeweils einem Fünftel der Patienten mit 'Schizophrenem Residuum', einem Viertel der Patienten mit 'Paranoider Schizophrenie' und sogar der Hälfte des Patientenkollektivs mit 'Katatoner Schizophrenie' verabreicht. In der Therapie der 'Hebephrenen Schizophrenie' verfügt Lorazepam über einen etwas geringeren Stellenwert. Es belegte in den Jahren 1995 und 2006 jeweils den vierten Rang der häufigsten Medikamente. Neben Lorazepam taucht mit Diazepam ein weiteres BZD unter den 20 häufigsten Medikamenten in der Therapie sowohl der 'Hebephrenen' und 'Katatonen Schizophrenie' als auch des 'Schizophrenen Residuums' auf. Die Bedeutung von Diazepam hat jedoch im Zeitraum von 2000 bis 2006 im Vergleich zu den Jahren 1995 bis

1999 abgenommen, so dass es z.B. in der Behandlung des 'Schizophrenen Residuums' nicht mehr unter den 20 häufigsten Medikamenten auftaucht.

Die Behandlungsleitlinie 'Schizophrenie' der DGPPN empfiehlt eine zeitlich limitierte adjuvante Gabe von BZD. Als Anwendungsbereiche dieser Medikamentengruppe in der Schizophrenietherapie werden neben psychotisch-agitierter und ängstlicher Symptomatik katatone Symptome, Akathisie und Schlafstörungen genannt. Dabei ist zu beachten, dass BZD insbesondere in der Akuttherapie zum Einsatz kommen, da sie die Wirkung der antipsychotischen Behandlung verstärken sollen (Gaebel und Falkai 2006).

Nichtsdestotrotz ist die Wirkung der BZD stark umstritten. Zunächst ist eine von Volz et al. durchgeführte Metaanalyse zu nennen. Hierbei wurden zahlreiche Studien herangezogen, die BZD mit Placebo oder BZD mit NL oder eine Kombinationstherapie aus NL und BZD mit einer NL-Monotherapie verglichen. Als Kriterien hierfür galten vorzeitiger Studienabbruch, klinisches Ansprechen und Nebenwirkungen (Volz et al. 2007):

- Beim Vergleich einer BZD-Monotherapie mit Placebo konnten vier Studien zeigen, dass der Allgemeinstatus in der BZD-Gruppe oftmals besser war als in der Placebo-Gruppe (Azima et al. 1962, Hankoff et al. 1962, Minervini et al. 1990, Nestoros et al. 1982). Jedoch bestand in Bezug auf die Rezidivraten nach einem Jahr kein Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen (Carpenter et al. 1999, Nishikawa et al. 1982). Hinsichtlich des Mentalstatus, v.a. des ängstlichen Verhaltens konnte nur in einer Studie eine Überlegenheit der BZD-Gruppe nach drei Wochen Behandlung festgestellt werden (Minervini et al. 1990). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe litten signifikant mehr Patienten unter BZD-Therapie an Behandlungsnebenwirkungen im Allgemeinen (Gundlach et al. 1966), v.a. jedoch an Ataxie (Azima et al. 1962, Hankoff et al. 1962).
- Wenn man einen Vergleich zwischen einer BZD- und einer NL-Monotherapie anstellt, ergibt sich insgesamt kein Vorteil für eine der beiden Gruppen. Zwar fanden zwei

Studien eine Überlegenheit von NL bezüglich der Rückfallverhinderung nach einem Jahr (Cheung 1981, Nishikawa et al. 1982), jedoch waren BZD überlegen bei der Kurzzeitsedierung bis zu 40 Minuten (Garza-Trevino et al. 1989, TREC-Rio 2003). Ansonsten konnten keine Unterschiede von statistischer Signifikanz festgestellt werden.

- Vergleicht man eine BZD-Augmentation von NL mit einer NL-Monotherapie, ergibt sich nur in sehr wenigen Punkten ein Vorteil für die Kombinationsgruppe. So erweist sich eine BZD-Augmentation innerhalb der ersten Behandlungsstunde hinsichtlich des Allgemeinzustandes und der erwünschten Sedierung als vorteilhaft (Garza-Trevino et al. 1989). Außerdem machte eine BZD-Augmentation seltener eine Behandlung mit APM erforderlich (Barbee et al. 1992, Battaglia et al. 1997, Hanlon et al. 1969, Stevens et al. 1992). Dies ist dadurch zu erklären, dass BZD eventuell zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von NL führen, weshalb bei einer BZD-Augmentation die kleinstmöglichen NL-Dosierungen zum Einsatz kommen. Folglich entstehen seltener Dyskinesien (Gaillard et al. 2006).

Volz et al. zogen aus erwähnter Metaanalyse den Schluss, dass die Evidenz zu schwach ist, um BZD als Mono- oder adjuvante Therapie zu empfehlen. Eine Ausnahme hiervon stellt der Einsatz von BZD zur Kurzzeitsedierung dar (Volz et al. 2007).

In dieser Metaanalyse wurde jedoch nicht zwischen einzelnen Schizophrenieformen differenziert. Wie oben bereits erwähnt erhielt in den AGATE-Kliniken im Jahr 2006 jeder zweite Patient mit 'Katatoner Schizophrenie' Lorazepam. Dieses BZD verfügt über einen erheblichen Stellenwert in der Therapie katatoner Syndrome. So berichtet eine Studie zum Einsatz von Lorazepam zur Behandlung von Katatonien von sofortigem Ansprechen nach Lorazepam-Gabe bei 93% der Patienten. Darüber hinaus kam es bei 75% der Patienten zu einer fortwährenden Besserung (Seethalakshmi et al. 2008). Für das BZD Benzotropin ist ebenfalls die Fähigkeit zur sofortigen Besserung katatoner Symptome dokumentiert (Panzer et

al. 1990). Als ausschlaggebender Faktor für die Behandlung der katatonen Symptome wird die anticholinerge Aktivität von BZD vermutet (Scatton und Bartholini 1989).

Beim Einsatz von BZD in der Schizophrenietherapie – auch wenn hierfür keine klare Evidenz vorliegt – sollte darauf geachtet werden Clozapin bzw. Olanzapin nicht mit BZD zu kombinieren. Diese Medikamentenkombinationen stehen im Verdacht vermehrt kardiovaskuläre und respiratorische Ereignisse hervorzurufen (Eli Lilly 2004, Haillard et al. 2006, Moran 2005, Sassim und Grohmann 1988). In Anbetracht der ansteigenden Lorazepam-Verschreibungen mag diese Tatsache einen kleinen Anteil zu den tendenziell eher sinkenden Clozapin-Verordnungen in den AGATE-Kliniken beitragen.

Abschließend liegt die derzeitige Evidenz für den Einsatz von BZD zur Schizophrenietherapie neben Kurzzeitsedierung und katatoner Symptomatik wohl v.a. in der praktischen Erfahrung des behandelnden Arztes begründet. Ich vermute, dass die Bedarfsapplikation von BZD zum allgemeinen Wohlbefinden des Patienten beiträgt.

#### **4.1.6 $\beta$ -Blocker**

Dem Ergebnisteil ist zu entnehmen, dass  $\beta$ -Blocker über einen gewissen Stellenwert in der Schizophrenietherapie verfügen. Dabei muss jedoch zwischen einerseits kardioselektiven  $\beta$ -Blockern wie Metoprolol, Bisoprolol und Atenolol und andererseits dem nicht kardioselektiven  $\beta$ -Blocker Propranolol differenziert werden. Wenn man diese Unterscheidung vornimmt, ergibt sich ein eindeutiges Bild: Während die Verordnungszahlen dieses nicht kardioselektiven  $\beta$ -Blockers deutlich sinken, werden kardioselektive  $\beta$ -Blocker zunehmend häufiger verschrieben.

Die zunehmenden Verschreibungen von kardioselektiven  $\beta$ -Blockern erfolgen wohl aus internistischer Indikation. Eine genaue Analyse hiervon würde allerdings an dieser Stelle zu weit führen, da dieser Aspekt in der AGATE-Datenbank nicht berücksichtigt wird. Diese

liefert folgende Zahlen zur Quantität der Verschreibung von kardioselektiven  $\beta$ -Blockern: Während im Jahr 1995 kardioselektive  $\beta$ -Blocker kaum eine Rolle unter den häufigsten Internistika spielten, wurden im Jahr 2006 bei allen untersuchten Schizophrenieformen je 5% bis 10% der erfassten Patienten mit den oben genannten Präparaten aus der Gruppe der kardioselektiven  $\beta$ -Blocker behandelt.

Vielmehr sind jedoch die sinkenden Verordnungszahlen der nicht kardioselektiven  $\beta$ -Blocker von Interesse, was ebenfalls eine internistische Indikation als Hauptgrund für die Verordnung von  $\beta$ -Blockern untermauert. Propranolol belegte so z.B. in der Therapie der 'Paranoiden' bzw. 'Hebephrenen Schizophrenie' im Jahr 1995 den dritten bzw. zweiten Platz der häufigsten Internistika mit einer Verschreibungshäufigkeit von jeweils über 10% der erfassten Patienten. Desweiteren zählte Propranolol im Jahr 1995 zu den zehn häufigsten Internistika bei der Behandlung des 'Schizophrenen Residuums'. In den Folgejahren brachen die Verordnungszahlen dieses nicht kardioselektiven  $\beta$ -Blockers massiv ein.

Die Behandlungsleitlinie 'Schizophrenie' nennt zwar als Einsatzgebiet von  $\beta$ -Blockern in der Schizophrenietherapie - neben der oben bereits angeführten Behandlung der medikamentös induzierten Akathisie - die adjuvante Gabe zur Therapie aggressiver Symptome insbesondere bei behandlungsresistenten Schizophrenien (Gaebel und Falkai 2006).

Allerdings ist für letzteres Behandlungsfeld allenfalls eine sehr kleine Evidenz für den Einsatz von  $\beta$ -Blockern beschrieben (Kaplan und Sadock 1997, Lehman et al. 1998). Laut einer Metaanalyse von Cheine et al. besteht derzeit überhaupt keine Evidenz für die adjuvante Therapie mit  $\beta$ -Blockern. Folglich könne die Gabe von  $\beta$ -Blockern zur Behandlung der Schizophrenie nicht empfohlen werden (Cheine et al. 2001).

Dieser Eindruck lässt sich auch aus den AGATE-Datenbanken gewinnen. Dabei hat sich wohl die alltägliche klinische Erfahrung der behandelnden Ärzte gegenüber der Behandlungsleitlinie durchgesetzt, was die Ergebnisse von Cheine et al. bestätigt.

Im Zusammenhang mit  $\beta$ -Blockern muss außerdem erwähnt werden, dass für eine Kombination aus Clozapin und den  $\beta$ -Blockern Propranolol bzw. Atenolol ein additiver Effekt auf die Erhöhung der Blutfette beschrieben wird (Gaebel und Falkai 2006). Unter den zehn häufigsten Internistika sind jedoch kaum Lipidsenker vorzufinden. Im Jahr 2006 zählten ein Lipidsenker bzw. der Cholesterinsyntheseenzymhemmer-Hemmer Atorvastatin in der Therapie der 'Hebephrenen' bzw. 'Katatonen Schizophrenie' zu den zehn häufigsten Internistika. Zudem kann nicht beurteilt werden inwiefern die Verschreibung von Lipidsenkern auf obiger Medikamentenkombination oder auf metabolischen Nebenwirkungen von gewissen NL oder zuletzt gar auf degenerativen Erscheinungen beruht.

## **4.2 Medikamentenkombinationen**

Bei den Partnerstoffen, die in der Schizophrenietherapie eingesetzt werden, muss zwischen Kombinationen aus NL und anderen Psychopharmaka wie BZD, AEP, AD und Anticholinergika einerseits und zwischen Kombinationen aus zwei NL andererseits unterschieden werden. Da die Evidenz zum Einsatz von Biperiden und BZD in der Behandlung der Schizophrenie bereits oben erörtert worden ist, soll an dieser Stelle nur ihr quantitativer Aspekt betrachtet werden, der sich am besten durch den Quotient aus Biperiden- und Lorazepam-Verschreibungen darstellen lässt. Diese mathematische Betrachtungsweise dient jedoch nur der Anschaulichkeit und stellt keinen Kausalzusammenhang dar. In den AGATE-Kliniken ergab sich bei Betrachtung der zehn häufigsten Partnerstoffe folgendes Bild: Sowohl bei der 'Paranoiden' und 'Katatonen Schizophrenie' als auch beim 'Schizophrenen Residuum' verkleinerte sich dieser Quotient vom Jahr 1995 zum Jahr 2006. Während bei der 'Paranoiden Schizophrenie' und beim 'Schizophrenen Residuum' im Jahr 1995 noch mehr Kombinationen mit Biperiden als mit Lorazepam verordnet wurden, kehrte sich dies im Jahr 2006 um. In der Therapie der 'Katatonen Schizophrenie' stieg bei konstanter Zahl der Biperiden-Kombinationen lediglich die Anzahl der Lorazepam-Kombinationen an. Bei der 'Hebephrenen Schizophrenie' war sowohl im Jahr 1995 als auch im Jahr 2006 die Zahl der Biperiden-Kombinationen größer als die Zahl der Lorazepam-Kombinationen. Das Anticholinergikum Biperiden wird sinnvollerweise mit einem EPMS-erzeugenden NL kombiniert. Folglich geht die Summe der Biperiden-Verschreibungen in erster Linie aufgrund der sinkenden Verordnungszahlen von Haloperidol und der zunehmenden Verschreibungshäufigkeit von neueren NL, was in meinen Ausführungen zu EPMS bereits erwähnt wurde, zurück. Der Anstieg an Verschreibungen mit Biperiden-Kombinationen in der Therapie der 'Hebephrenen Schizophrenie' liegt wohl darin begründet, dass es sich lediglich um eine Momentaufnahme handelt und die Patientenzahlen zudem sehr klein sind.



Die Zunahme der Lorazepam-Verschreibungen lässt sich wohl dadurch erklären, dass dieses BZD oftmals als Bedarfsmedikation verordnet wird und somit – unabhängig davon, ob der Patient dieses Medikament wirklich einnimmt - in den AGATE-Datenbanken dokumentiert ist.

Darüber hinaus sind unter den zehn häufigsten Partnerstoffen Kombinationen aus zwei NL zu finden, wobei es sich oftmals um ein NL und das entsprechende Depotpräparat handelt. In der Behandlung sowohl der ‘Paranoiden’ und ‘Hebephrenen Schizophrenie’ als auch des ‘Schizophrenen Residuums’ stellt die Kombination aus Haloperidol und Haloperidoldecanoat im Jahr 1995 die häufigste NL-Kombination dar. Außerdem ist bei genannten Schizophrenieformen die Kombination aus Chlorprothixen und Haloperidol im Jahr 1995 unter den zehn häufigsten Partnerstoffen anzutreffen. Chlorprothixen ist ein niederpotentes NL, das in Kombination mit Haloperidol in sedierender Absicht verordnet wurde. Überdies sind vereinzelt Kombinationen von Haloperidol mit einem anderen sedierenden niederpotenten NL wie Levomepromazin dokumentiert. Im Jahr 2006 sind nur bei der ‘Paranoiden’ und ‘Hebephrenen Schizophrenie’ NL-Kombinationen unter den zehn häufigsten Partnerstoffen vorzufinden. Dies ist für die ‘Paranoide Schizophrenie’ die Kombination aus Risperidon und Risperidon Mikrosphären und für die ‘Hebephrene Schizophrenie’ die Kombinationen aus Olanzapin und Risperidon bzw. Aripiprazol und Clozapin.

Zur Kombination mehrerer NL liegen nur wenige Studien vor, die sich im Wesentlichen auf therapieresistente schizophrene Patienten beziehen. Dabei wurden v.a. Kombinationen aus neueren NL untersucht. Für die Kombinationen aus Clozapin und Olanzapin (Gupta et al. 1998), Olanzapin und Sulpirid (Raskin et al. 2000) und Olanzapin und Risperidon (Lerner et al. 2000) liegt zwar eine verbesserte antipsychotische Wirkung, aber z.T. auch ein erhöhtes bzw. verändertes Nebenwirkungsspektrum, das die Behandlung deutlich erschwert, vor (Freudenreich und Goff 2002). Zwei Studien, die eine Clozapin-Augmentation mit Risperidon

untersuchten, lieferten völlig widersprüchliche Ergebnisse (Anil Yagcioglu et al. 2005, Josiassen et al. 2005).

Folglich gibt die Behandlungsleitlinie 'Schizophrenie' der DGPPN eine eher zurückhaltende Empfehlung zum Einsatz von NL-Kombinationen. Diese sind grundsätzlich – mit Ausnahme der Therapieresistenz – nicht indiziert (Gaebel und Falkai 2006). Genannte Empfehlungen spiegeln sich im Ergebnisteil wider: Die Verschreibungszahlen von NL-Kombinationen sind sehr gering, was ihnen den Charakter eines Behandlungsversuches zuweist. Ferner liefert die AGATE-Datenbank Fälle von Kombinationen aus einem NL und dem entsprechenden Depotpräparat, die allerdings nicht als NL-Kombination, sondern eher als Maßnahme zur Verbesserung der Compliance aufzufassen sind.

#### **4.3 NL-Verordnungen im zeitlichen Verlauf**

Zu Beginn des Erfassungszeitraumes dominieren Haloperidol und Clozapin die Therapie der 'Paranoiden Schizophrenie'. Diese Überlegenheit gegenüber anderen NL beginnt jedoch bereits im Jahr 1996 zu schwinden. Von ihren Maxima im Jahr 1996 ausgehend, die bei 18% bzw. 16% aller verordneten NL lagen, gingen die Verschreibungszahlen von Haloperidol bzw. Clozapin stark zurück. Dabei sanken die Verordnungen von Haloperidol bis zum Jahr 2005, wobei ihr stärkster Abfall für die Jahre 1996 bis 1999 dokumentiert ist. Dementsprechend wurde auch das Depotpräparat Haloperidoldecanoat seltener eingesetzt. Die graphische Darstellung der Clozapin-Verordnungen weist ebenso die größte negative Steigung für den Zeitraum von 1996 bis 1998 auf. Im Gegensatz zu Haloperidol stabilisieren sich daraufhin jedoch die Verschreibungszahlen von Clozapin. Dieser geschilderte Rückgang der Verordnungen ist durch die ansteigenden Verordnungszahlen von Risperidon und die Markteinführung von Olanzapin im Jahr 1996 zu erklären. Diese beiden neueren NL etablierten sich derart schnell, dass sie ab dem Jahr 2000 die am häufigsten verschriebenen NL

wurden. Allerdings sind die Verschreibungszahlen dieser beiden Medikamente im Erfassungszeitraum zwischenzeitlich stark eingebrochen. Die sinkenden Olanzapin-Verordnungen zwischen 2002 und 2004 sind einerseits durch die - oben bereits diskutierten - metabolischen Nebenwirkungen dieses NL und andererseits durch die Markteinführung des ebenfalls neueren NL Quetiapin im Jahr 2000, das seitdem stetig ansteigende Verordnungszahlen aufweist, zu erklären. Der drastische Rückgang der Risperidon-Verschreibungen ist hierdurch jedoch nicht zu erklären:

Neuere NL werden häufig zur „off-label“-Medikation in der Therapie von demenziell verursachten Verhaltensstörungen und psychotischen Symptomen verwendet. Es sind jedoch Stimmen laut geworden, dass der Einsatz von neueren NL im gerontopsychiatrischen Bereich das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis, einschließlich Schlaganfall, erhöht. Im Oktober 2002 veröffentlichte ein Pharmakonzern diesbezüglich eine Warnung für das NL Risperidon (Health Canada 2004), die auf den Ergebnissen einer klinischen Studie und einer anschließenden Metaanalyse, die das zerebrovaskuläre Risiko von Risperidon mit Placebo verglich (Brodaty et al. 2003, Woollorton 2002), beruht. Eine ähnliche Warnung wurde von der US Food and Drug Administration im April 2003 herausgegeben (2003 Safety alert 2004). Die Warnungen wurden vom UK Committee on Safety im März 2004 erweitert: Risperidon und Olanzapin sollten demzufolge in der Therapie von gerontopsychiatrischen Demenzpatienten nicht weiter eingesetzt werden (Duff 2004). Alle genannten Warnungen beziehen sich jedoch nur auf den Einsatz dieser NL zur Behandlung von Verhaltensstörungen und psychotischen Symptomen bei älteren Demenzpatienten und nicht auf die Verwendung zur Therapie der Schizophrenie oder anderer Krankheitsbilder (Gill et al. 2005).

Es ist jedoch davon auszugehen, dass dieses Risiko für ältere Menschen generell gilt. Der Arzneimittelinformationsdienst des AGATE-Klinikverbundes empfiehlt deshalb in seiner Stellungnahme zu den „Rote-Hand-Briefen“ von Risperidon und Olanzapin aus dem März 2004 die in der Fachinformation zu Risperdal (Stand: März 2004) erläuterte Vorgehensweise

zu beachten. Diese legt nahe die Indikation streng zu stellen, bestehende zerebrovaskuläre Risikofaktoren zu berücksichtigen, seine Aufmerksamkeit auf frühe Anzeichen eines zerebrovaskulären Ereignisses zu lenken und gegebenenfalls einen Therapieabbruch zu erwägen (Haen und Fischer-Barnicol 2005).

In Anbetracht der von diesen Medikamenten ausgehenden Gefahr reagierten die behandelnden Ärzte in den AGATE-Kliniken wohl auf diese Warnungen, so dass ab dem Jahr 2004 die Verordnungen von Risperidon und Olanzapin zugunsten von Quetiapin und wiederansteigender Haloperidol- und Haloperidoldecanoat-Verschreibungen abnahmen.

Allerdings wurden gehäuft Studien veröffentlicht, die widersprüchliche Ergebnisse zu obigen Warnungen liefern: So konnten Layton et al. keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse zwischen Risperidon und Quetiapin im Vergleich zu Olanzapin feststellen (Layton et al. 2005). Diese Aussage wurde von Finkel et al. sogar erweitert: Diese Studie Vergleich die Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse von Risperidon mit den neueren NL Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon, wobei sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben. Überdies wiesen genannte neuere NL keine höhere Inzidenz für zerebrovaskuläre Ereignisse auf als Haloperidol oder BZD (Finkel et al. 2005). Dieses Ergebnis konnte von Gill et al. weiter verallgemeinert werden: Ältere Patienten mit Demenz, die neuere NL einnehmen, haben demzufolge kein höheres Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse als diejenigen, die mit konventionellen NL therapiert werden (Gill et al. 2005).

Eine Warnung des AGATE-Arzneimittelinformationsdienstes bringt das Problem auf den Punkt: Da für ältere NL keine vergleichbaren Studien wie für neuere NL vorliegen, wird automatisch davon ausgegangen, dass konventionelle NL nicht mit einem derartigen kardiovaskulären Risiko behaftet sind. Es muss jedoch bis zum Beweis des Gegenteils davon ausgegangen werden, dass konventionelle NL das gleiche Risiko wie die neueren Wirkstoffe bergen. Mit entsprechenden Studien zu älteren NL ist allerdings nicht mehr zu rechnen, da für

diese Substanzen mittlerweile der Patentschutz ausgelaufen ist (Haen und Fischer-Barnicol 2005).

Diese aktuelle Studienlage spiegelt sich auch im Verordnungsverhalten der in den AGATE-Kliniken tätigen Ärzte wider. Die Abnahme der Risperidon-Verordnungen fiel im Jahr 2006 deutlich geringer aus als noch im Vorjahr. Dass Risperidon dennoch seltener verschrieben wurde, ist auf die Markteinführung des entsprechenden Depotpräparates Risperidon Mikrosphären im Jahr 2005 zurückzuführen. Zudem schrecken in Kenntnis obiger Warnungen wohl nach wie vor etliche behandelnde Ärzte vor einer Risperidon-Verschreibung bei gerontopsychiatrischen Patienten zurück.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wird die medikamentöse Therapie der 'Paranoiden', 'Hebephrenen' und 'Katatonen Schizophrenie' sowie des 'Schizophrenen Residuums' in den AGATE-Krankenhäusern dargestellt und mit den Empfehlungen der entsprechenden Behandlungsleitlinie der DGPPN verglichen.

Zur Datenerhebung wurde die seit 1995 bestehende „Stichtagsdatenbank“ der AGATE ausgewertet. Diese Datenbank dient in erster Linie der Darstellung des ärztlichen Ordnungsverhaltens in den 38 Versorgungskrankenhäusern, die zum AGATE-Klinikverbund zählen. Hierfür werden an zwei Stichtagen pro Jahr von allen Patienten, die sich an diesen Tagen in stationärer Behandlung befinden, anonymisiert Alter, Geschlecht, Diagnose, verordnete Medikamente und deren Dosierung in der AGATE-Datenbank dokumentiert.

Zunächst ist festzustellen, dass die Anzahl der durchschnittlichen Pro-Kopf-Medikation von 1995 bis 2006 stark anstieg und zwar von 3,0 Medikamenten im Jahr 1995 auf über 3,4 im Jahr 2006. Die Neuroleptika waren immer die am häufigsten verordneten Medikamente. Im Jahr 1995 erhielten 95%, im Jahr 2006 97% aller erfassten Patienten NL, wobei 1995 52%, 2006 49% der Verordnungen auf NL entfielen.

In der Datenbank konnten nicht nur die Veränderungen der Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Wirkstoffe, sondern auch deren Konsequenzen für das Auftreten spezifischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen verfolgt werden:

Die beiden neueren NL Clozapin und Olanzapin gehen mit einem erhöhten metabolischen Risiko einher, was eine antidiabetische Medikation erforderlich machen kann. Die ansteigenden Verschreibungszahlen von Clozapin und Olanzapin spiegeln sich tatsächlich in einer Zunahme der Metformin-Verordnungen in den AGATE-Kliniken von 1% im Jahr 1995

auf über 5% aller erfassten Patienten im Jahr 2006 wider. EPMS werden durch gewisse Wirkstoffe sowohl der konventionellen als auch der neueren NL hervorgerufen, wodurch die strikte Einteilung der NL in konventionelle und neuere NL als überholt anzusehen ist. Genannte extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen bestimmter NL lassen sich durch eine anticholinerge Begleitmedikation abmildern. Die Verordnungshäufigkeit des Anticholinergikums Biperiden nahm von 12% im Jahr 1995 ausgehend auf 7% aller verordneten Psychopharmaka im Jahr 2006 ab. Dieser Rückgang ist als Folge der geringeren Verschreibung von Wirkstoffen mit hohem bzw. der häufigeren Verschreibung von Wirkstoffen mit niedrigem EPMS-Risiko zu sehen: Die Verschreibungszahlen von Haloperidol sind von 18% im Jahr 1995 auf 9% aller verordneten NL im Jahr 2006 abgesunken. Andererseits stiegen die Verordnungshäufigkeiten von Olanzapin und Quetiapin seit ihrer Markteinführung in den Jahren 1996 bzw. 2000 bis auf 10% bzw. 8% aller verordneten NL im Jahr 2006 an. Die Verschreibungen von Clozapin gingen im selben Zeitraum von 14% auf 10% aller verordneten NL zurück. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Behandlungsleitlinie der DGPPN bestätigen diese Daten die Einschätzung, dass durch den vermehrten Einsatz gewisser neuerer NL die Verträglichkeit der antipsychotischen Therapie im Bereich EPMS verbessert werden konnte.

Zu oben genannten Daten ist jedoch anzumerken, dass die Verschreibungszahlen von Risperidon und Olanzapin im Erfassungszeitraum zwischenzeitlich stark eingebrochen sind, was sich nur bedingt durch bereits erläuterte metabolische UAWs von Olanzapin und die Markteinführung von Quetiapin erklären lässt. Als Ursache hierfür sind vielmehr die „Rote-Hand -Briefe“ zu Risperidon und Olanzapin aus dem März 2004 anzusehen, die vor dem Einsatz genannter NL bei gerontopsychiatrischen Demenzpatienten aufgrund der Erhöhung des zerebrovaskulären Risikos warnen. Allerdings muss mangels vergleichbarer Studien

davon ausgegangen werden, dass ältere NL dasselbe zerebrovaskuläre Risiko bergen wie neuere NL.

Zur Kombination mehrerer NL herrscht Meinungsverschiedenheit, weshalb auch die DGPPN eine eher zurückhaltende Empfehlung ausspricht: Grundsätzlich sei eine Monotherapie aufgrund der besseren Steuerbarkeit und der fehlenden medikamentösen Interaktionen zu bevorzugen. Eine Kombinationsbehandlung ist laut der Behandlungsleitlinie nur bei Therapieresistenz zu empfehlen. In der AGATE-Datenbank lässt sich jedoch ein anderes Verordnungsverhalten beobachten: Im Jahr 1995 erhielten 55%, im Jahr 2006 46% aller erfassten Patienten eine der zehn häufigsten Medikamentenkombinationen, die allesamt Kombinationen von zwei Psychopharmaka darstellen. Unter diesen sind vermehrt Kombinationen aus einem hoch- mit einem niederpotenten NL dokumentiert. Die Kombinationen aus Haloperidol und Chlorprothixen bzw. Levomepromazin zählten im Jahr 1995 zu den zehn häufigsten Partnerstoffen mit einer Verordnungshäufigkeit von jeweils 4% aller erfassten Patienten, wobei das niederpotente NL der Sedierung dient. Im Jahr 2006 ist keine derartige Kombination unter den zehn häufigsten Partnerstoffen vorzufinden.

Insgesamt nimmt die Anzahl der Komedikamente, die zur NL-Augmentation eingesetzt werden, stark zu. Genannte Psychopharmaka und Internistika, die sowohl der Behandlung von NL-Nebenwirkungen als auch der ganzheitlichen medikamentösen Behandlung des schizophrenen Patienten dienen, machen wiederum Medikamentenverordnungen zur Therapie ihrer UAWs erforderlich. Diese pharmakologische Polytherapie stellt die gravierendste Abweichung zur Leitlinie der DGPPN dar, die empfiehlt grundsätzlich eine Monotherapie aufgrund der besseren Steuerbarkeit anzustreben.

Die Behandlungsleitlinie der DGPPN zeigt die Möglichkeit auf, AD bei depressiven Symptomen, residualen Negativsymptomen, Zwangsstörungen und anderen Angststörungen im Rahmen der Schizophrenie einzusetzen. Im Jahr 1995 erhielten 13%, im Jahr 2006 sogar



19% aller erfassten Patienten AD. Hierbei ist insbesondere Citalopram hervorzuheben, das von 2000 bis 2006 5% aller erfassten Patienten erhielten und somit unter den 20 häufigsten Medikamentenverordnungen in den AGATE-Kliniken vorzufinden war. Die ansteigenden Verschreibungszahlen von AD lassen sich wohl aber v.a. durch die zunehmende Sensitivität der behandelnden Ärzte für depressive Symptome erklären. Der Einsatz von AD zur Behandlung von Negativsymptomen ist nur für einzelne Präparate durch positive Studienergebnisse gerechtfertigt, für Citalopram besteht jedoch keine klare Evidenz.

Die Behandlungsleitlinie der DGPPN empfiehlt AEP bei fremdaggressivem Verhalten und affektiven Symptomen. Für diesen „off-label“-Gebrauch von AEP zur Behandlung von affektiven Symptomen gibt es derzeit jedoch keine klare Evidenz. Dies ist aber wohl darauf zurückzuführen, dass positive Studienergebnisse derzeit noch ausstehen. In der Praxis haben sich AEP bereits als fester Bestandteil der Schizophrenietherapie etabliert, was sich dadurch zeigt, dass sich Carbamazepin von 1995 bis 1999 bzw. Valproinsäure von 2000 bis 2006 jeweils unter den zehn am häufigsten verordneten Medikamenten in den AGATE-Kliniken befand. Die Verordnungszahlen von Valproinsäure zeigen eine klar ansteigende Tendenz: Während dieses AEP im Jahr 1995 nur 0,2% aller verordneten Psychopharmaka darstellte, nahm sein Anteil bis zum Jahr 2006 stetig auf 3% aller verordneten Psychopharmaka zu.

Ferner gibt die Behandlungsleitlinie der DGPPN eine Empfehlung zum Einsatz von BZD bei der Behandlung von psychotisch-agitierten, ängstlichen sowie katatonen Symptomen, Akathisie und Schlafstörungen bei schizophrenen Patienten. BZD haben jedoch nur eine evidenzbasierte Indikation zur Kurzzeitsedierung und es ist keine antipsychotische Wirksamkeit für diese Medikamentengruppe belegt. Dies zeigt sich am Ordnungsverhalten der behandelnden Ärzte in den AGATE-Kliniken: Als Vertreter der BZD ist hierbei insbesondere Lorazepam zu nennen, das von 2000 bis 2006 das häufigste Medikament in der Therapie sowohl der ‘Paranoiden’ und ‘Katatonen Schizophrenie’ als auch des

‘Schizophrenen Residuums’ war. Die Verschreibungszahlen von Lorazepam sind – abgesehen von kleineren Rückgängen im Jahr 1998 – von 9% aller verordneten Psychopharmaka im Jahr 1995 auf über 10% bis zum Jahr 2006 angestiegen. Die Tatsache, dass die Hälfte der Patienten mit ‘Katatoner Schizophrenie’ in den AGATE-Kliniken dieses BZD erhielt, spricht für dessen Hauptindikation als Sedativum.

Obwohl die Behandlungsleitlinie  $\beta$ -Blocker zur Therapie von medikamentös induzierter Akathisie und aggressiven Symptomen empfiehlt, besteht absolut keine Evidenz zum Einsatz von  $\beta$ -Blockern in der Schizophrenietherapie, wohl aber zur Therapie internistischer Begleiterkrankungen. Folgerichtig kann man über den Zeitraum von 1995 bis 2006 zunehmende Verschreibungszahlen von kardioselektiven  $\beta$ -Blockern bei rückläufigen Verordnungen von nicht-kardioselektiven  $\beta$ -Blockern beobachten: Während die Verordnungszahlen des kardioselektiven  $\beta$ -Blockers Bisoprolol von 1% im Jahr 1995 auf 4% aller erfassten Patienten im Jahr 2006 anstiegen, ging die Verschreibungshäufigkeit des nicht-kardioselektiven  $\beta$ -Blockers Propranolol im selben Zeitraum von 9% auf 2% aller erfassten Patienten zurück.

In Anbetracht oben genannter Abweichungen stellt die Behandlungsleitlinie der DGPPN wohl nur ein theoretisches Werk dar, das im klinischen Alltag über keine allzu große Relevanz verfügt. Vielmehr wird die Schizophrenietherapie von der klinischen Erfahrung des behandelnden Arztes und der täglichen Beobachtung und Arbeit mit dem einzelnen schizophrenen Patienten beeinflusst, was im Gegensatz zu einem theoretischen Lehrwerk vielmehr ein individualisiertes Therapiekonzept ermöglicht.

## **6. Literaturverzeichnis**

Abuzzahab FS, Zimmerman RL. Psychopharmacological correlates of post-psychotic depression: a double-blind investigation of haloperidol vs thiothixene in outpatient schizophrenia. J Clin Psychiatry 1982; 43(3):105-110.

Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry 1999; 156:1686-1696.

Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, Alptekin K, Ertugrul A, Jayathilake K, Gogus A, Tunca Z, Meltzer HY. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. J Clin Psychiatry 2005;66(1):63-72.

Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. J Nerv Ment Dis 2000;188:50-53.

Azima H, Arthurs D, Silver A. The effects of chlordiazepoxide (librium) in anxiety states: A multi-blind study. Canadian Psychiatric Journal 1962;7(1):44.

Barbee J, Mancuso D, Freed C, Todorov AA. Alprazolam as a neuroleptic adjunct in the emergency treatment of schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1992;149:506-10.

Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophrenia Research* 70 (2004) 33-37.

Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, Dubin W, McGlynn C, Goodman L. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *American Journal of Emergency Medicine* 1997;15(4):335-40.

Baumgarten HG, Göthert M. Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Bd. 129. Springer Verlag, Berlin 1997.

Baymiller SP, Ball P, McMahon RP, Buchanan RW. Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment. *Schizophrenia Research* 2003; 59(1):49-57.

Benkert O, Hippus H. *Psychiatrische Pharmakotherapie*. 6. Aufl. Springer, Berlin 1996.

Berk M, Ichim C, Brook S. Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology* 2001;16:87-92.

Bloom FE, Kupfer DJ. *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress*. Raven, New York 1995.

Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2086-91.

Brambilla F, Bondiolotti GP, Magioni M, Sciascia A, Grillo W, Sanna F, Latina A, Picotti GB. Vasopressin therapy in chronic schizophrenia: Effects on negative symptoms and memory. *Neuropsychobiology* 1988; 20:113-119.

Brodaty H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis in dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:134-43.

Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177:212-217.

Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P, Breier A. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153: 1625-1627.

Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D, Breier A. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996; 153:817-819.

Carpenter T, Buchanan W, Kirkpatrick B, Breier F. Diazepam Treatment of Early Signs of Exacerbation in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(2):299-303.

Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wolnlak P, Sommerville W. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 182-192.

Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando J, Frankenburg FR, Volpicelli SA, Puopolo PR, Flood JG. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine and valproate. *Am J Psychiatry* 1994;151:123-125.

Cheine MV, Ahonon J, Wahlbeck K. Beta-blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD000234. DOI: 10.1002/14651858.CD000234.

Cheung HK. Schizophrenics fully remitted on neuroleptics for 3-5 years- To stop or continue drugs?. *British Journal of Psychiatry* 1981;138:490-4.

Citrome L, Levine J, Allingham B. Changes in Use of Valproate and Other Mood Stabilizers for Patients With Schizophrenia From 1994 to 1998. *Psychiatric Services* 51: 634-638, 2000 May.

Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J. Relationship Between Antipsychotic Medication Treatment and New Cases of Diabetes Among Psychiatric Inpatients. *Psychiatric Services* 55:1006-1013, 2004.

Citrome L. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence?. *Expert Rev Neurother.* 2009 Jan;9(1):55-71.

Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. J Clin Psychiatry 2004; 65:267-272.

Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for Tardive Dyskinesia Associated With Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of 1-Year Studies. Am J Psychiatry 2004; 161: 414-425.

DeLorenzo RJ. Calcium-calmodulin systems in psychopharmacology and synaptic modulation. Psychopharmacol Bull 1983; 19:393-397.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie: Band 1 Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff Verlag Darmstadt 2006.

DIMDI. ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10.Revision, Band I Systematisches Verzeichnis. ecomed verlagsgesellschaft AG & Co.KG Landsberg/Lech 1995.

Duff G. Atypical antipsychotic drugs and stroke: message from Professor Gordon Duff, Chairman, Committee on Safety of Medicines (CEM/CMO/2004/1). [www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/antipsystroke\\_9304.htm](http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/antipsystroke_9304.htm) (accessed 15 Nov 2004).

Dufresne RL, Valentino D, Kass DJ. Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients. Psychopharmacol Bull 1993; 29(2):249-255.

Eli Lilly and Company. Important Safety Information Regarding the Correct Use of Zyprexa Intramuscular. Dear Healthcare Professional Letter (Canada). September 7, 2004.

Feinberg SS, Kay SR, Eljovich LR, Fiszbein A, Opler LA. Pimozide treatment of the negative schizophrenic syndrome: an open trial. *J Clin Psychiatry* 1988; 49:235-238.

Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl. 4:10-14.

Finkel S, Kozma C, Long S, Greenspan A, Mahmoud R, Baser O, Engelhart L. Risperidone treatment in elderly patients with dementia: relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics. *Int Psychogeriatr*. 2005 Dec;17(4):617-29.

Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E, Zöfel P, Koch HJ, Dose M, Klein HE, Working Group 'Drugs in Psychiatry'. Typical and Atypical Antipsychotics – The Misleading Dichotomy: Results from the Working Group 'Drugs in Psychiatry'. *Neuropsychobiology* 2008;57:80-87. DOI: 10.1159/000135641.

Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage. Urban & Fischer Verlag München, Jena 2001.

Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 323-330.

Gaebel W, Falkai P. Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie: Band 1 Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff Verlag Darmstadt 2006.



Gaillard R, Ouanas A, Spadone C, Llorca PM, Lôo H, Baylé FJ. Benzodiazepines and schizophrenia, a review of the literature. *Encephale*. 2006 Nov-Dec;32(6 Pt 1):1003-10.

Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE, Alexander WF. Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation. *American Journal of Psychiatry* 1989;146(12):1598-1601.

Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, Normand SLT, Gurwitz JH, Marras C, Wodchis WP, Mamdani M. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38330.470486.8F (published 24 January 2005).

Glazer WM. Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 3:16-21.

Goff DC, Brotman A, Waites M, McCormick S. Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990;147:492-494.

Goff DC, Midha KK, Brotman A, Waites M, Baldessarini R. Elevation of plasma concentrations of haloperidol after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1991;148:790-792.

Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117:417-423.

Gold PW, Robertson GL, Ballenger JC, Kaye W, Chen J, Rubinow DR, Goodwin FK, Post RM. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:952-957.

Goldman MB, Janecek HM. Adjunctive fluoxetine improves global function in chronic schizophrenia. *J Neuropsychiatr* 1990;2:429-431.

Gould RJ, Murphy KM, Reynolds IJ, Snyder SH. Antischizophrenic drugs of the diphenylbutylpiperidine type act as calcium channel antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:5122-5125.

Gundlach R, Engelhardt DM, Hankoff L, Paley H, Rudorfer L, Bird E. A Double-blind outpatient study of diazepam (Valium) and placebo. *Psychopharmacologia* 1966;9:81-92.

Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry* 1998;10:113-115.

Häfner H, an der Heiden HW. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997; 42(2):139-151.

Haen E. AGATE: Qualitätssicherung in der Psychopharmakotherapie. *Neurotransmitter* 2004; 7/8:34-43.

Haen E, Fischer-Barnicol D. Vorsicht mit Neuroleptika bei älteren Patienten! *Neurotransmitter* 2005;5:66.

Hankoff L, Rudorfer L, Paly HM. A reference study of ataraxics. A two-week double blind outpatient evaluation. *The Journal of New Drugs* 1962;179:173-8.

Hanlon TE, Kay Y, Agallianos D, Berman A, Bethon C, Kolber F, Kurland A. Combined drug treatment of newly hospitalized, acutely ill psychiatric patients. *Diseases of the Nervous System* 1969;30(2):169-76.

Health Canada, important drug safety information: RISPERDAL\* (risperidone) and cerebrovascular adverse events in placebo-controlled dementia-trials – Janssen-Ortho. [www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risperdal1\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risperdal1_e.html) (accessed 15 Nov 2004).

Henderson DC. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 23):3944.

Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Daley TB, Schoenfeld D, Goff DC. Glucose Metabolism in Patients With Schizophrenia Treated With Atypical Antipsychotic Agents. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:19-28.

Holman R. Metformin as first choice in oral diabetes treatment: the UKPDS experience. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*. 2007:13-20.

Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, Kovacs P. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2009 May;41(5):387-90.

Houseknecht KL, Robertson AS, Zavadoski W, Gibbs EM, Johnson DE, Rollema H. Acute Effects of Atypical Antipsychotics on Whole-Body Insulin Resistance in Rats: Implications for Adverse Metabolic Effects. *Neuropsychopharmacology* (2007) 32, 289-297.

Hyttel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Intern. Clin. Psychopharmacol.* 9 (Suppl.1), 19-24 (1994).

Jefferson JW, Greist JH. Lithium in psychiatry. *CNS Drugs* 1, 448-464 (1994).

Jablensky A. Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev* 1995; 17(1):10-20.

Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaugnessy RA. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):130-136.

Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan and Sadock's synopsis of Psychiatry, 8<sup>th</sup> ed. Williams and Wilkins, Baltimore 1997, p. 976.

Karow A, Schnedler D, Naber D. What Would The Patient Choose? Subjective Comparison of Atypical and Typical Neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 47-51.

Kissling W. Schizophrenie: Rückfallverhütung durch Neuroleptika. *Dtsch. Ärztebl.* 90, A<sub>1</sub>-3370-A<sub>1</sub>-3375 (1993).

Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of

diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325:243.

Krakowski M, Czobor P, Volavka J: Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenic episodes. *Psychiatry Res* 1997; 71(1):19-26.

Kramer M, Vogel W, DiJohnson C, Dewey D, Sheves P, Cavicchia S, Litle P, Schmidt R, Kimes I. Antidepressants in “depressed“ schizophrenic inpatients: a controlled trial. *Gen Psychiatry* 1989;46:922-928.

Layton D, Harris S, Wilton LV, Shakir SAW. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *Journal of Psychopharmacology* 19 (5) (2005) 473-482.

Lee MS, Kim YK, Lee SK, Suh KY. A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:399-403.

Lehman AF, Steinwachs DM, and co-investigators of the PORT Project. At issue: translating research into practice: the schizophrenia patient outcomes research team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr. Bull.* 1998;24:1-10.

Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: a preliminary case series report. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:284-286.

Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research* 35 (1999) 51-68.

Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J Clin Psychiatry* 2002; 63:218-224.

Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2004 Feb;65(2):177-86.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23.

Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160(2):290-296.

Meltzer HY, Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res.* 2008 Dec 16; 195(1):98-102.

Miller LJ. Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain: focus on metformin. *Pharmacotherapy.* 2009 Jun;29(6):725-35.

Minervini MG, Priore P, Farolfi A, Cesana B, Morselli PL. Double blind, controlled study of the efficacy and safety of alpidem in the treatment of anxiety in schizophrenic in-patients. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:102-6.

Möller HJ. Aktuelle Standards der Behandlung schizophrener Erkrankungen. *Psychopharmakotherapie* 3, 51-56 (1996).

Möller HJ. Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2004) 254: 108-116.

Moran M. Zyprexa IM caution issued in some countries but not US. *Psychiatr News* 2005;40:1-6.

Morinigo A, Martin J, Gonzalez S, Mateo I. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989; 11(2):199-207.

Nachshoni T, Levin Y, Levy A, Kritiz A, Neumann M. A double-blind trial of carbamazepine in negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35:22-26.

Nestoros JN, Suranyi-Cadotte BE, Spees RC, Schwartz G, Vasavan Nair NP. Diazepam in high doses is effective in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1982;6(4-6):513-6.

Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, Selke G. Abnormalities in Glucose Regulation During Antipsychotic Treatment of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:337-345.

Newcomer JW. Metabolic Syndrome and Mental Illness. Am J Manag Care. 2007;13:S170-S177.

Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Koga I, Uchida Y. Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics. Psychopharmacology 1982;77:301-4.

Panzer M, Tandon R, Greden JF. Benzodiazepines and Catatonia. Biol Psychiatry 1990;28:177-179.

Prusoff VA, Williams DH, Weissman MM, Astrachan BM. Treatment of secondary depression in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1979;36:569-575.

Raskin S, Durst R, Katz G, Zislin J. Olanzapine and sulpiride: a preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2000;20:500-503.

Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2004;64(12):1339-58.

Riederer P, Laux G, Pödlinger W. Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch. Band 4: Neuroleptika. Springer, Wien 1992.

Sassim N, Grohmann R. Adverse Drug Reactions with Clozapine and Simultaneous Application of Benzodiazepines. Pharmacopsychiat. 21 (1988) 306-307.



Scatton B, Bartholini G. GABA receptor stimulation IV. Effect of progabide (SL 76 002) and other GABAergic agents on acetylcholine turnover in rat brain areas. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;220:689-695.

Seethalakshmi R, Dhavale S, Suggu K, Dewan M. Catatonic syndrome: importance of detection and treatment with lorazepam. *Ann Clin Psychiatry*. 2008 Jan-Mar;20(1):5-8.

Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of Diabetes Mellitus With Use of Atypical Neuroleptics in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:561-566.

Silver H, Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 1992;31:698-704.

Silver H, Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1998;18:208-211.

Silver H, Barash I, Aharon N, Kaplan A, Poyurovsky M. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:257-261.

Simhandl C, Meszaros K, Denk E, Thau K, Topitz A. Adjunctive carbamazepine or lithium carbonate in therapy-resistant chronic schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1996;41(5):317.

Siris SG, Bermanzohn PC, Gonzalez A, Mason SE, White CV, Shuwall MA. The use of antidepressants for negative symptoms in a subset of schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:331-335.

Spina E, De Domenico P, Ruello C, Langobardo N, Gitto C, Ancione M, Di Rosa AE, Caputi AP. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:281-285.

Stevens A, Stevens I, Mahal A, Gaertner HJ. Haloperidol and lorazepam combined: clinical effects and drug plasma levels in the treatment of acute schizophrenic psychosis. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:273-7.

Taiminen TJ, Syvalahti E, Saarijarvi S, Niemi H, Lehto H, Ahola V, Salokangas RK. Citalopram as an adjuvant in schizophrenia: further evidence for a serotonergic dimension in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:31-35.

TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *British Medical Journal* 2003;327:1-6.

Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD006391. DOI: 10.1002/14651858.CD006391.

Waehrens J, Gerlach J. Antidepressant drugs in anergic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1980;61:438-444.

Wassef AA, Dott SG, Harris A; Brown A, O'Boyle M, Meyer WJ, Rose RM. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20:357-361.

West JC, Brasington SJ. Complications From Olanzapine in a Mentally Healthy Patient. *Am J Psychiatry* 162:9, September 2005.

Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel Antipsychotics and New Onset Diabetes. *Biol Psychiatry* 1998;44:778-783.

Wistedt B, Palmstierna T. Depressive symptoms in chronic schizophrenic patients after withdrawal of long-acting neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1983; 44(10):369-371.

Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002;167:1269-70.

2003 Safety alert: RISPERDAL (risperidone). Washington, DC: US Food and Drug Administration; 1 Mar 2004. [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/risperdal.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/risperdal.htm) (accessed 15 Nov 2004).

## **7. Anhang**

### **7.1 Abkürzungen**

AD: Antidepressivum

AEP: Antiepileptikum

AGATE: Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen

AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

AMÜP: Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie

APM: Antiparkinsonmittel

BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

BZD: Benzodiazepin

COX: Cyclooxygenase

DGPPN: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

EEG: Elektroenzephalogramm

EKG: Elektrokardiogramm

EPMS: Extrapiramidalmotorische Störung

GIT: Gastrointestinaltrakt

5-HT: 5-Hydroxytryptamin

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten

MAO: Monoaminoxidase

NA: Noradrenalin

NL: Neuroleptikum

NNH: number needed to harm

NSAR: Nicht-steroidales Antirheumatikum

NSMRI: Nicht-selektiver Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitor

NTCA: Nicht-trizyklisches Antidepressivum

PPI: Protonenpumpeninhibitor

SNRI: Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor

SSNRI: Selektiver Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor

SSRI: Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor

TCA: Trizyklisches Antidepressivum

UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung

ZNS: Zentrales Nervensystem

## **7.2 Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name:	Christina Elisabeth Zirngibl
Geburtsdaten:	10.08.1985 in Landshut
Familienstand:	ledig

### **Schulbildung**

09/1991 – 07/1995	Grundschule Pürkwang
09/1995 – 05/2004	Gabelsberger Gymnasium Mainburg

### **Studium**

seit 10/2004	Medizinstudium an der Universität Regensburg
Herbst 2006	Physikum
02/2010-01/2011	Praktisches Jahr
Herbst 2011	Staatsexamen
seit 06/2012	Assistenzärztin in der Radiologie

### **7.3 Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Haen für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Mit unendlicher Geduld stand er für alle meine Fragen und Probleme bereit und fand stets eine Antwort. Nicht zu vergessen Herr Dr. Wittmann, der mich an das Thema heranführte.

#### **7.4 Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Außerdem bestätige ich, dass diese Arbeit über vollständige Literaturangaben verfügt und bisher von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Regensburg, den 09.07.2012

Christina Zirngibl